

Sammanfattat

- Ärftlighetsgången vid psykiatrisk sjukdom är komplex delvis på grund av att många hjärnfunktioner samverkar med flera neuronala system.
- Flera genetiska mekanismer, utan direkt påvisbara samband, kan bidra till sjukdomsutveckling, t ex genom ofullständig penetrans, pleiotropism, polygeni, locusheterogenitet, epistas, gen–miljö-interaktion, imprinting, anticipation och förekomst av fenokopior.
- Genom molekylär karakterisering av de bidragande arvsanlagen är det möjligt att fastställa deras betydelse för fenotypen.
- Vid ingången av 2000-talet är mer än 30 000 av människans förmodade 60 000–100 000 gener kartlagda. Därför kan man se optimistiskt på möjligheten att inom en snar framtid kunna förbättra den genetiska diagnostiken liksom den etiologiskt grundade behandlingen vid psykiatriska sjukdomar.
- Kromosom 22 är den minsta av människans kromosomer och den första som kartlagts i sin helhet. En specifik skada i denna kromosom ses i vissa fall av schizofreni. Deletion i kromosom 22 som påvisas med FISH-teknik illustreras i Figur 1.

Psykiisk sjukdom ett arv

Ny genetisk kunskap kan klarlägga "folksjukdomar" som autism, dyslexi, alkoholism, anorexi, schizofreni

Under de senaste två decennierna har genetiken varit framgångsrik när det gäller att fastställa orsakerna till flera monogena sjukdomar vilka är sällsynta och lätt avgränsbara. Vid en del genetiskt komplexa somatiska sjukdomar – t ex diabetes typ II (åldersdiabetes) [1], hjärt-kärlsjukdomar eller hyperlipidemier, där den genetiska analysen bygger på biokemiska fynd längs en funktionskaskad – kan orsakerna i stor utsträckning förklaras. Beträffande diabetes har man nu funnit att typ II egentligen är ett samlingsbegrepp för uppemot 50 olika typer av sjukdomar, varav

Författare

LENNART WETTERBERG

professor i psykiatri, universitetet i Tromsø, Norge; forskningsledare vid Psykiatrisk forskningscenter för Finnmark og Troms fylken (PFFT), Regionssjukhuset i Tromsø (RiTø), avdelning Åsgård sykehus, Tromsø.

e-post: lennart.wetterberg@rito.no

en del har visat sig vara dolda varianter av typ I.

Helt annorlunda är situationen beträffande genetiskt komplexa psykiatriska sjukdomar där patofysiologin är föga känd [2]. Målsättningen är nu att, med ny genetisk kunskap, identifiera gener, t ex mutationer, som i olika grad kan bidra till de psykiatriska sjukdomarnas uppkomst. En mutation av ett enda arvsanlag kommer att endast delvis kunna förklara fenotypen, och det finns oftast inget enkelt samband mellan genotyp och fenotyp.

Metoderna för att analysera komplexa genetiska sjukdomar har utvecklats mycket på senare år, framför allt genom det humangenetiska projektet (HGP) inom forskarorganisationen Human Genome Organisation (HUGO). Den fortsatta analysen av genetiskt komplexa sjukdomar med psykiatriska symtom fordrar samarbete mellan humangenetiker, biostatistiker och psykiatrer. Uppenbarligen kan nya genetiska koncept hjälpa till att förklara sjukdomsorsakerna beträffande de psykiat-

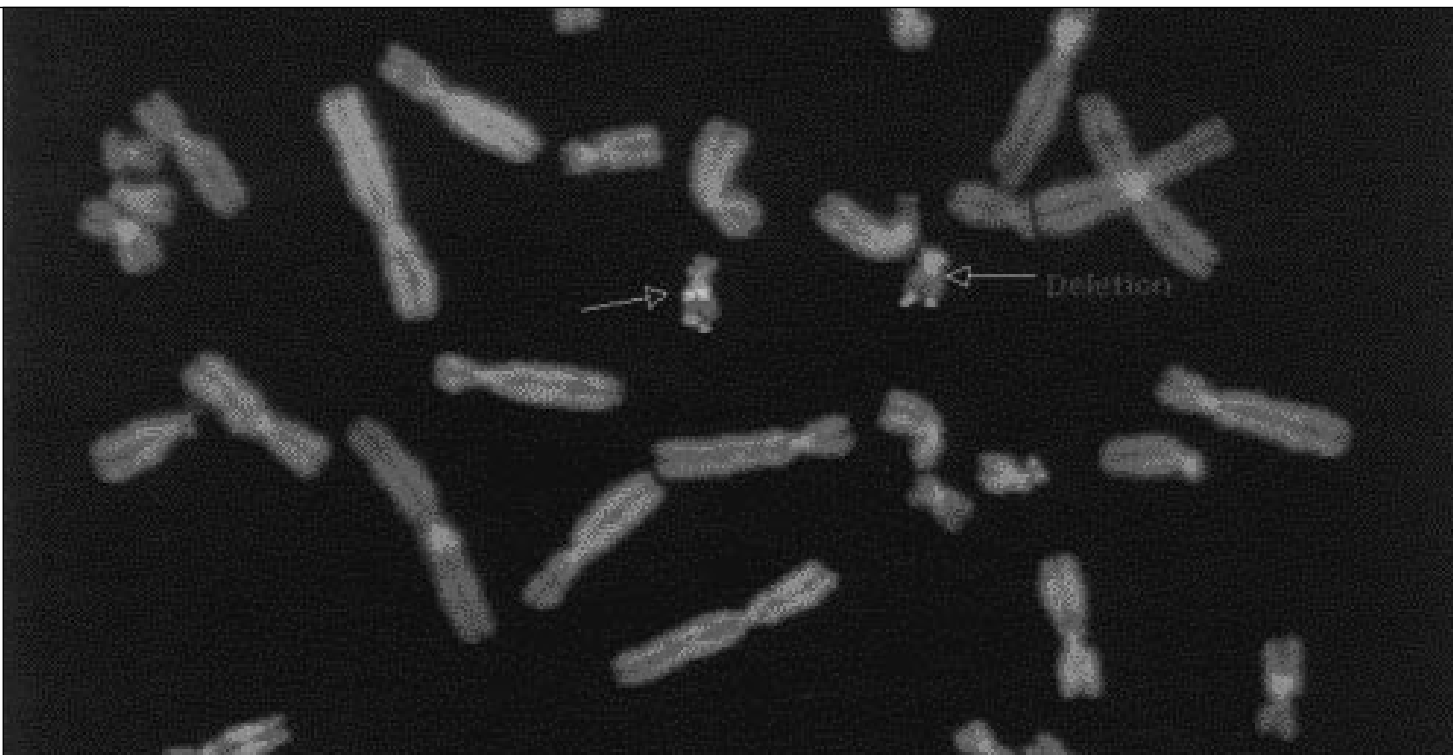
riska sjukdomarna, bl a genom molekylär karakterisering av funktionsförklarande ansvariga gener.

I det följande ges några exempel på aktuell forskning rörande jakten på genmutationer vid genetiskt komplexa psykiatriska sjukdomar. Dessutom presenteras några nya begrepp för psykiatrisk genetisk forskning, som t ex prionsjukdomar, apoptos i hjärnbarken och betydelsen av kväveoxid (NO) som neurotransmittor för beteende- och minnesfunktion.

Prionsjukdom kan ärvas, smitta eller uppstå spontant

Ett helt nytt koncept för ärftliga sjukdomar med psykiatriska symtom är prionsjukdomarna. De uppvisar stora likheter med Alzheimers demens. Intresset knyts vid Alzheimers sjukdom till amyloidproteinet [3], som likt prionproteinet slår sig samman i större plack i nervcellerna i hjärnan.

Mysteriet bakom galna kosjukan, bakom kuru, scrapie och letal familjär sömnsjuka klarades av Stanley Prusi-



Figur 1. Metafas från odlade perifera lymfocyter hos en person med DiGeorges mikrodeletion. Pilarna pekar på de två kromosomerna 22, där den till höger (märkt »Deletion») är skadad.

Vid färgning med fluorescent in situ-hybridisering (FISH) har en kontrollprob använts för att påvisa kromosom 22. Denna prob är lokaliserad på 22q13.3 (ONCOR). Den andra DiGeorge-proben är lokaliserad på 22q11.2 och denna saknas – är deleterad – på en av kromosomerna 22 hos den aktuella personen.

En sådan mikrodeletion av 2–3 Mb storlek är för liten för att kunna ses vid en vanlig kromosomundersökning. Personer med den beskrivna mikrodeletionen löper ökad risk för att utveckla en schizofren sjukdomsbild.

Bilden har ställts till förfogande av professor Lisbeth Tranebjaerg, medicinsk genetisk avdelning, Regionssjukhuset i Tromsø.

ner [4]. För upptäckten av ett nytt smittämne, prionen, tilldelades han 1997 års Nobelpris i medicin. Prionen är en proteinmolekyl som fått namnet efter »proteinaceous infectious particle» [4]. Prioner är protein som helt saknar arvs massa, nukleinsyra, något som alla andra kända smittämnen har. Hypotesen att prionerna kan orsaka sjukdom och föröka sig utan eget genetiskt material (genom) bröt mot alla konventionella uppfattningar och blev starkt kritiserad på 1980-talet.

Prionsjukdomarna skadar nervceller i hjärnan genom att bilda långa nålformade kedjor som inte utlöser immunförsvar eftersom prionproteinet är kroppseget.

Epidemier av scrapie, en prionsjukdom hos får, hemsökte Island i början av detta sekel. Djuren blev lynniga och aggressiva, fick klåda och tappade ull. Fåren smittade varandra och tackorna smittade sina lamm. En annan prionsjukdom är galna kosjukan (BSE), som uppskattas ha drabbat 170 000 kor i England.

Hos människan är den först funna prionsjukan Creutzfeldt–Jakobs sjukdom. Inkubationstiden är mellan tre och tjugo år. En ny variant av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom, som sannolikt har uppstått i spåren av galna kosjukan, har drabbat ett tjugotal personer under 40 års ålder i England. Sjukdomen har ofta debuterat med depressiva symtom och ofrivilliga ryckningar.

Gerstmann–Sträussel–Scheinkers sjukdom är en ärftlig demenssjukdom som orsakas av att genen för det normala prionproteinet, som är lokaliserad till korta armen av kromosom 20, har förändrats genom en mutation [5]. Minst ett femtiotal familjer med denna ärftliga sjukdom har hittills upptäckts. Vid syndromet angrips lillhjärnan, med förämrad rörelseförmåga som resultat.

Ärftlig sömnlöshet

Det märkliga med prionsjukdomar är att de kan uppstå på tre olika sätt: spontant, genom infektion eller som konsekvens av ärftlig predisposition. En form av ärftlig sömnlöshet som be-

ror på prionmutation har beskrivits i ett tiotal familjer i olika delar av världen [6].

Vid ärftlig sömnlöshet ansamlas prioner i talamuskärnorna; patienterna avlider av sömnbrist. På grund av att ärftlig sömnlöshet har en distinkt klinisk-patologisk fenotyp med specifik genotyp, liksom känt mönster för nedärvning, kan sjukdomen betraktas som en modell för vidare studier av sambandet genotyp–fenotyp vid ärftlig prionsjukdom.

Epilepsi

På grund av fenotypiska särdrag kan i vissa fall dominant ärftliga sjukdomsenheter påvisas. Den vanligaste formen av idiopatisk epilepsi visar hög konkordans. Monozygota versus dizygota tvillingar visade på betydande genetiska faktorer i 50 procent av fallen [7]. Dessa geners natur är fortfarande i stor utsträckning okända.

Däremot är det klarlagt att mutation i en gen som kodar för $\alpha 4$ -enheten i den neuronala nikotin–acetylkolinrecep-

Ordlista

Allela gener. Olika upplagor av en gen.

Anticipation. Ett fenomen där de kliniska symtomen förvärras från generation till generation.

Association. Samtidig förekomst av två eventuella genetiskt betingade drag, t ex blodtyp O och sår i tolvfingertarmen.

Diskordans. Överensstämmer icke beträffande arvsanlag eller kännetecken hos t ex tvillingar.

Epistasis. Ett arvsanlag som kan påverka ett annat med annan funktion.

Exon/intron. DNA består av växelvisa segment som kodar (exoner) och som inte kodar (intron) för aminosyror i det färdiga proteinet.

FFI. Fatal familjär insomnia är en prionsjukdom som leder till döden på grund av bristen på sömn, även kallad »ärftlig sömnlöshet».

Fenokopior. Kliniskt identiska tillstånd som förmodas vara orsakade av miljöfaktorer, men som liknar ett genetiskt betingat tillstånd.

Fenotyp. Resultat av både gener och miljö.

FISH. Fluorescens-in-situ-hybridisering, speciell cytogenetisk undersökning, som bl a fångar upp submikroskopiska deletioner.

Fitness. I populationsgenetik ett mått på individens förmåga till reproduktion.

Genetisk rekombination. Bildandet av nya kombinationer av gener, eller allela gener på grund av meiotisk överkorsning.

Genfrekvens. Procentuellt antal gener av en viss typ i en befolkning.

Gensond (= probe). Ett kemiskt hjälpmedel att söka upp och markera en speciell gen.

Haplotyp. En kombination av två eller fler alleler på tätt liggande loci på samma kromosom, t ex i HLA-systemet.

Heterozygot. En individ med olika alleler på samma locus på de två homologa kromosomerna (t ex Aa).

Homozygot. En individ med likadana alleler på samma locus på två homologa kromosomer (t ex AA eller aa).

Hybridisera. Inkubering av en enkel sträng DNA-sond med t ex DNA från en patient, principen är bakgrunden till i stort sett all DNA-diagnostik.

Imprinting. Genetisk prägling, skillnad i effekten av ett arvsanlag beroende på om det ärvt från modern eller fadern.

Kb (kilobas). En enhet med 1 000 baser DNA eller RNA.

Klon. Identiska kopior av levande organismer som bakterier, celler eller individer; klonen bildas från en och samma ursprungscell eller ursprungsindivid.

Konkordans. Överensstämmelse i arvsanlag eller kännetecken, hos t ex tvillingar.

Kopplingsanalys. Genetiskt statistisk analys baserad på att gener på samma kromosom ärvs tillsammans används för kromosomal sublokalisering av sjukdomsgener.

Kvalitativ variation. En variabel som kan definieras i specifika termer, t ex blodgrupperna A, B, AB eller O.

Kvantitativ variation. En variabel som kan anta vilket talmässigt värde som helst mellan två yttervärden t ex intelligens, kroppslängd.

»Linkage». Nedärvning av två gener tätt tillsammans på samma kromosom.

Locus. En gens plats på en kromosom.

LOD-score. Uttrycker statistisk signifikans för icke tillfällig samlokalisering mellan sjukdomsförekomst och en biologisk markör, t ex RFLP eller SNIP. Ju högre LOD-score, desto mindre chans för slumpmässigt samband.

Pleiotropism. Flera fenotypiska effekter orsakade av en och samma gen.

Rekombination. Bildning av nya kombinationer av allela gener på grund av meiotisk överkorsning.

Restriktionsenzym. Enzymer från bakterier som klipper av DNA-molekyler vid specifika bassekvenser.

RFLP. Restriction Fragment Length Polymorphism. En teknik för analys av DNA-markörer.

Segregation. Sätt på vilket ett anlag nedärvs i en familj.

VNTR, Variable Number of Tandem Repeats. Antal upprepade DNA-sekvenser.

torn (CHRNA4) predisponerar för en typ av dominant ärftlig nattlig frontallobsepilepsi. Man har också visat att neonatal familjär krampsjukdom orsakas av mutationer i två gener som kodar för kaliumjonkanalerna (KCNQ2 och KCNQ3).

Identifieringen kunde möjliggöras genom de patofysiologiska sambanden mellan de monogena formerna av epilepsi.

Ytterligare tre arvsanlag på kromosomregionerna 6p11, 6p21.3 och 15q14 förmodas innehålla gener för generaliserade krampor vid juvenil myoklonisk epilepsi. Dessa nya genetiska fynd utgör utgångspunkt dels för vidare studium av genetiskt komplex epilepsi, dels för utveckling av rationella behandlingsstrategier vid epilepsisjukdomarna.

Autism

Den genetiska etiologin till autism tyder på inflytande av tre eller fyra samverkande gener. Syskonparmetoden har utslutit X-bunden nedärvning, även om autism är tre gånger vanligare hos pojkar än hos flickor.

En studie med genomskanning har identifierat sex regioner på kromosomerna 4, 7, 10, 16, 19 och 22. Den mest signifikanta regionen på 7q31–q35 innehåller ca 300 gener med huvudsakligen okända funktioner inom ett område på 40 megabaser [8]. Karakteriseringen av de relevanta arvsanlagen inom detta område kommer att bidra till ett klarläggande av det biologiska underlaget till autismsjukdomen, vilket är en av förutsättningarna för såväl rationella etiologiska förebyggande åtgärder som behandling.

Enuresis nocturna – nattlig enures

Nattlig enures, en av de vanligaste störningarna hos barn, förekommer i ca 10 procent hos sjuåringar, i 2 procent hos tonåringar och i 1 procent hos vuxna. Fenotypen är heterogen, men familjär förekomst är vanlig och konkordansen större för enäggstvillingar än tvåäggstvillingar.

Segregationsanalys tyder på en autosomalt dominant nedärvning med reducerad penetrans i de flesta multigenerationsfamiljer som hittills undersökts. Hos en tredjedel finner man inga tecken på ärftlighet, i 10 procent stämmer arvs gången bäst med autosomalt recessiv typ.

Kopplingsanalyser har visat på heterogenitet för de möjliga nedärvda kromosomregionerna, som kartlagts till kromosomerna 8, 12, 13 q13–14.2 och 22q.11 [9]. De ansvariga generna håller nu på att bestämmas på molekylär nivå, men det finns ännu inte något klart sam-

band mellan fenotyp och kopplingsområde.

Anorexia nervosa

Förutom extrem undervikt, störd kroppsuppfattning, viktfoxi och amenorré är de diagnostiska kriterierna för anorexi baserade på beteendet. Familje- och tvillingstudier tyder på att det finns en genetisk komponent vid anorexi, och predisponerande genetiska loci för anorexi söks för närvarande.

Anorexia nervosa är tio gånger vanligare hos kvinnor än hos män. Mekanismer som deltar i regleringen av hunger- och mättnadskänslor studeras intensivt. Bl a kartläggs generna för en rad hormon och de receptorer som deltar i styrningen av viktreglering, t ex neuropeptid Y, leptin (av grekiskans leptos, som betyder smal) och östrogen, liksom för betaadrenerga, serotoninerga och dopaminerga receptorer och transmittorsystem [10].

Under 1998 upptäcktes en ny grupp neuropeptider som stimulerar aptit, och som därför kallas för orexiner, av grekiskans orexis, aptit [11]. Orexin upptäcktes genom att man först karakteriserade en receptor, därefter hormonet som stimulerar receptorn, dvs omvänd ordning mot vad vi är vana vid. I framtiden får vi vänja oss vid denna omvända ordning: dvs att man först karakteriserar en gen, sedan en receptor och slutligen ett nytt hormon eller en ny transmittorsubstans, något som kan leda till förbättrade behandlingsmetoder vid exempelvis anorexia nervosa.

Dyslexi

En fenotyp har rapporterats för specifika läs- och skrivsvårigheter (dyslexi) med komplicerad patofysiologi på genetisk grund [12]. Prevalensen beräknas till ca 5 procent. Dyslexi förekommer i alla språk, och kvarstår i vuxen ålder. Färska studier tyder på en könsinfluens, additiv eller dominant nedärvning. Även om ingen enskild gen har identifierats som orsak till dyslexi har oberoende studier rapporterat positiva kopplingsresultat till samma regioner på kromosomerna 6 och 15 [13].

Dyslexins genetik studeras också i Norge, bl a i Tromsø, där preliminära resultat i en stor norsk familj tyder på ytterligare heterogenitet med koppling till kromosom 2p [14]. Resultaten tyder på genetiska effekter vid dyslexi som selektivt uttrycks i läs- och skrivsvårigheter på motsvarande sätt som genetikerna tänker sig principerna för arvs-gången vid de endogena psykoserna.

Alkoholism

Det är sedan länge känt att asiater har en skyddande polymorfism mot alkoholism i ADH- och ALDH-generna, som

Nyttiga www-adresser

www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/
www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Brain.html
www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/Stats/mimstats.html
www.pedgen.med.uni-muenchen.de/medgen/databases.html
bioscience.igh.cnrs.fr/urllists/genemap.htm
www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/psychemap/ Innehåller information om genetik vid funktionella psykosor, med länkar; uppdateras varje vecka.
www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap/
www.ncbi.nlm.nih.gov/Web/Genbank/index.html
www.bli.unizh.ch/bli/BLI/Projects/genetics/K225.html Länk till 13 genkartor.
www.legeforeningen.no Länkar till etiska organisationer.
www.genome.wi.mit.edu
www.bioethics.uu.se

reglerar den metaboliska omsättningen av alkohol i kroppen. I ett stort samarbetsprojekt med sex forskningscentra, den s k COGA-studien (Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism), har man bland 987 personer från 105 familjer, där 291 markörer analyserats per individ, funnit kopplingsfynd såväl till fenotypen alkoholism som till bestämda neurofysiologiska fynd som å ena sidan disponerar för, å andra sidan indikerar förekomst av skyddande gener mot, alkoholism [15]. I denna studie inriktas det fortsatta forskningsarbetet på kromosomerna 1, 3, 7, 15 och 17.

Enzymet katekol-O-metyltransferas (COMT) har en viktig roll vid nedbrytning av dopamin, och utgör därför en av många kandidatgener vid studiet av ärftlighet vid komplexa psykiska sjukdomar som alkoholism [16]. I ett finskt material har man undersökt COMT-genen, lokaliserad till kromosom 22, dels hos 124 typ 1-alkoholister (sent debuterande), dels hos 3 140 blodgivare och 47 ålders- och könsmatchade friska kontroller.

Den statistiska signifikansprövningen i form av oddsratio visade signifikant högre frekvens av den ena allelen (L) i jämförelse med den andra (H). Resultatet tyder på att COMT-polymorfismen starkt bidrar (minst 21 procent populationsetiologisk del) till utvecklingen av sendebuterande alkoholism [16], eventuellt tillsammans med genen för tryptofanhydroxylas [17].

I Danmark har Mors och medarbetare [18] funnit cytogenetiska förändringar vid alkoholism genom att samköra det danska cytogenetiska centralregistret med det danska psykiatriska patientregistret. I denna studie fann man sex autosomala translokationer bl a på 4q28 och 11p11.12; en hade kromosombrott på kromosom 1p36.1.

Den relativa risken för alkoholism ökade signifikant hos personer med

47XXY och 47XYY, dvs hos dem med störning på könskromosomerna.

Obsessiv-kompulsiv störning

Obsessiva-kompulsiva sjukdomar är störningar där patienten får återkommande upprepningar av tankar, s k obsessioner, eller måste upprepa handlingar, s k kompulsioner. Tvilling- och familjestudier visar att genetiska faktorer har inflytande på utvecklingen av obsessiva-kompulsiva sjukdomar. Flera serotoninaktiva preparat – s k serotoninupptagshämmare (bl a klomipramin, fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin), som påverkar transportprotein för signalsubstansen serotonin – är alla effektiva vid obsessiva-kompulsiva sjukdomar.

En polymorfism i promotorregionen för den gen (SLC6A4) som kodar för serotoninets transportprotein har nyligen visat sig ha ett samband med ångest och depression. Forskare vid Yale-universitetet har rapporterat att en subtyp av genen SLC6A4 är associerad till obsessiva-kompulsiva sjukdomar, nämligen SLC6A4 1⁺ [19].

Manodepressiv sjukdom

De endogena psykoserna schizofreni och manodepressiv sjukdom har trots mer än 100 års vetenskaplig forskning hittills ej fått någon förklaring. Genetiker har ofta uttryckt tvivel om möjligheten att kromosomalt kunna kartlägga en kliniskt definierad psykiatrisk fenotyp som är vanligt förekommande i befolkningen.

Under senare år har olika kopplingsfynd rapporterats vid endogena psykosor som i viss utsträckning kunnat reproduceras, i varje fall vid affektiv sjukdom [20, 21]. En fin översikt över den pågående genetiska forskningen avseende affektiva sjukdomar har nyligen publicerats av Gershon och medarbetare [22]. I en dansk studie har en kopp-

ling till kromosom 4p16 rapporterats [23]. Affektiva sjukdomar kan också undergrupperas efter biokemiska markörer och kliniska symtom [24]. Vid affektiva sjukdomar med anticipation i familjerna har repeterade trinukleotid-DNA-sekvenser antagits spela en roll, vilket nyligen beskrivits i en svensk studie [25].

Den snabbt ökande kunskapen om upprepade cytosin-adenin-guanin-(CAG)-sekvenser i DNA vid neurologiska sjukdomar såsom Huntingtons sjukdom och bulbar muskeltrofik har nyligen sammanfattats av Øivind Nilsen [26]. Vid dessa sjukdomar leder den genetiska störningen till selektiv degenerering av nervceller, vilket kan förklara symtomen.

Det genetiska vetandet vid affektiva sjukdomar är dock fortfarande alltför begränsat för att ligga till grund för genetisk rådgivning.

Schizofreni

Schizofreni är kanske den mest gåtfulla av de sjukdomar som drabbar det centrala nervsystemet. Sjukdomen anses vara multifaktoriell och ha ett komplext nedärvningsmönster. Symtomen berör flera mentala funktioner som perception, språk, minne, uppmärksamhet och viljemässiga uttryck. Risken att insjukna är omkring 1 procent. I Sverige finns ca 30 000 personer med diagnosen. De flesta insjuknar i 20–30 års ålder. Så länge det inte finns någon säker objektiv metod att fastställa diagnosen får vi nöja oss med operationella kriterier. För att kunna använda flera diagnostiska system samtidigt har en datoriserad polydiagnostisk metod, OPCRIT, utvecklats som används i kliniskt genetiska studier över hela världen [27].

Under det senaste decenniet har en rad studier beskrivit möjlig koppling mellan vissa kromosomregioner och schizofrenisjukdom, t ex till kromosomerna 3p, 5q, 6p, 8p, 20p och 22q (28–30). Inga studier har dock hittills kunnat visa på någon eller några gener som specifikt skulle predisponera för schizofreni.

De aktuella forskningsresultaten har sammanställts i tabellform av bl a Crow och DeLisi, där mer än 20 studier som inkluderar ett tiotal kromosomområden redovisas [31]. Ytterligare en bra översikt över forskningsområdet schizofreni och arv ges i en artikel i *Neuron* [32].

För den som vill följa forskningen på detta snabbt växande område hänvisas till någon av de web-sidor som uppdateras kontinuerligt (se separat ruta).

Det finns dock anledning att fästa särskild uppmärksamhet på upptäckten att arvsanlaget såväl för det velokardiofaciala syndromet som för DiGeorges

sjukdom nyligen har lokaliserats till ett område beläget inom kromosom 22q11 (Figur 1).

Patienter med det velokardiofaciala syndromet, DiGeorges sjukdom och liknande fenotyper – som karakteriseras av mikrodeletion av 22q11 och är påvisbara med FISH-analys – utvecklar signifikant oftare psykos av schizofrenityp [33].

Denna iakttagelse har sporrat ansträngningarna att hitta den specifika gen som orsakar de kliniska symtomen. Kan man klarlägga sambandet mellan fenotypen och genotypen vid en av schizofrenisjukdomarna finns möjlighet att detta kan vidga kunskapen även beträffande många av de andra etiologiskt skilda psykosjukdomarna, så att dessa efter hand kan brytas ut från den stora diagnostiskt ospecifika patientgruppen »schizofreni»:

- *Apoptosgener och kväveoxidrelaterade gener.* Andra kandidatgener vid schizofreni som för närvarande studeras är genen *Bel-2*, som förknippas med apoptosregleringen av den fetala hjärnutvecklingen [34], och gener med relation till kväveoxidmetabolismen.

Kväveoxid (NO), en enkel molekyl med bara två atomer, uppträder som färglös gas vilken bildas vid förbränning av kväve. Att NO skulle vara av betydelse för människor och kunna fungera som en transmittorsubstans i nervsystemet var oväntat och har inneburit ett paradigmskifte. Upptäckten belönades med Nobelpriset i medicin 1998 [35].

NO är ingen vanlig transmittor, då den kan penetrera membran och därför inte behöver några specifika cellytoreceptorer. I stället verkar NO direkt på cGMP-syntesen i de nervceller som omger de neuron som innehåller nitrogenoxidsyntetas (NOS), det enzym som behövs för att bilda NO. Då kväveoxid är en gas kan den inte studeras direkt i den mänskliga hjärnan, utan indirekt genom de enzym och gener som reglerar NO-metabolismen [36]. Mutationer och polymorfismer i dessa gener, bl a i isoenzymet NOS3, har studerats, och genen som kodar för NOS3 är kartlagd till kromosom 7 [37].

Den fysiologiska betydelsen av NO-transmissionen i hjärnan är ännu inte fastställd, men beteendet och minnesfunktionen tycks vara måltavlor. »Knockout»-möss, som saknar fungerande NOS-gen, är extremt aggressiva. Metoden för knockout av arvsanlag på mus har nyligen beskrivits [38].

Huruvida mutationer av någon eller flera NO-gener ingår i de mekanismer som orsakar de komplexa psykiska sjukdomarna kan ännu inte avgöras, men sannolikheten för detta är stor. Dahiya och medarbetare har nyligen be-

skrivit en specifik homozygoti för den gen som kodar för enzymet NOS3 vid sent debuterande Alzheimer-demens [39].

- *Arv och virusjukdomar vid schizofreni.* En ny mekanism för virusinducerad autoimmunitet hos människa har rapporterats i studier där man visat att herpesvirus kan slå samman med cellyteproteinet CD13 (aminopeptidas N) [40]. Vid påfrestningar och stress kan det slumrande viruset ge upphov till sjukdomssymtom.

Ett tecken på möjlig virusinvolvering vid schizofreni är fyndet att flera patienter på norra halvklotet är födda under årets första månader [41]. Detta ger näring åt hypotesen att symtomen hos en del schizofrenipatienter kan aktiveras av virus eller andra infektiösa agens [42], en hypotes som nu testas vid Åsgård sjukhus i Tromsø.

Möjliga samband mellan arv och miljöfaktorer vid schizofreni illustreras i Figur 2.

Alzheimers sjukdom

Vid vissa undergrupper av Alzheimers sjukdom har man kunnat påvisa herpesvirus i placken [3]. Över huvudet är Alzheimers sjukdom ett paradigm för förklaringen av genetiskt komplicerade neuropsykiatriska sjukdomar. Det finns olika gener, β -amyloidprekursorprotein, presenilin 1 och presenilin 2 som leder till dominant nedärvning [3]. Avgränsningen för egna etiologiska former möjliggjordes på grund av arvs gången och tidig insjuknandeålder.

Vid Alzheimers sjukdom kan det å ena sidan finnas en monogen orsak, å andra sidan kan demens uppstå i ett komplext samspel mellan flera aktiverande och skyddande polymorfa gener.

Frontallobsdemens-17

En typ av frontallobsdemens har lokaliserats till mutation i tau-genen på kromosom 17. Sjukdomen benämns frontallobsdemens-17 [43]. Intressant nog finns det en annan familjär typ av frontallobsdemens som också är genetiskt kopplad till en angränsande region på kromosom 17, men som har helt normal tau-gen [44].

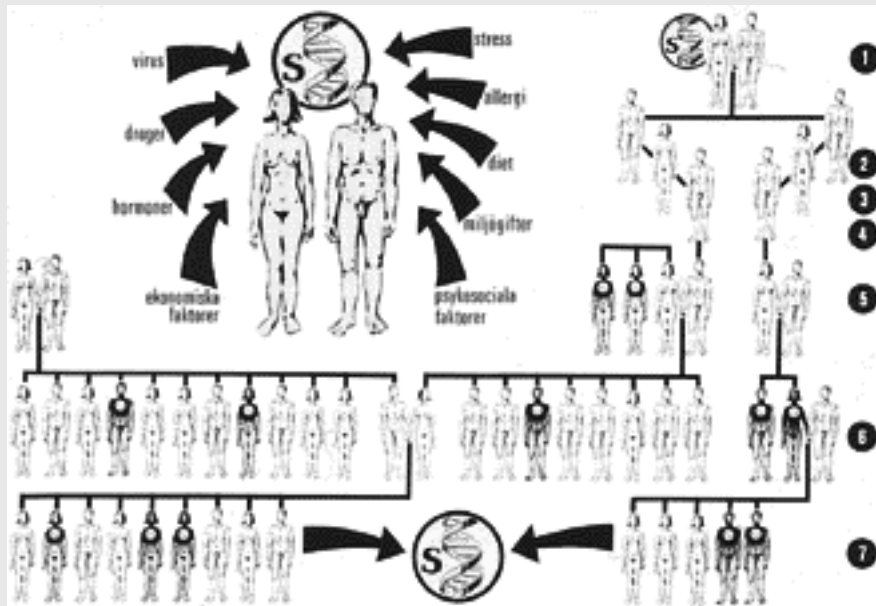
Uppenbarligen kan liknande fenotyper uppstå genom olika mutationer även vid de stora sjukdomsdiagnoserna schizofreni och affektiva syndrom, en grupp som idag representerar mer än hälften av alla sjukhusvårdade psykiatriska patienter i Norge.

Ärftliga orsaker till mental retardation

Mental retardation är en livslång funktionshämning som förekommer ▶

ANNONS

ANNONS



hos 2–3 procent av alla barn [45, 46]. Ärftligt betingad utvecklingshämning är heterogen, ofta med ospecifik symtombild. Endast hos omkring hälften av alla patienter kan en diagnos fastställas. Fragil X-syndromet, den vanligaste ärftliga orsaken till mental retardation, påvisas hos 2–6 procent av barn med denna funktionshämning.

Nya biokemiska och molekylärgenetiska metoder, som FISH i kombination med polymeraskedjereaktionsteknik (PCR), kan nu påvisa mycket små kromosomala avvikelser hos psykiskt utvecklingshämmande. I en färsk studie av 466 patienter med mental retardation av oklar genes kunde mikrodeletioner påvisas med den nya tekniken hos 7,4 procent med uttalad mental retardation och hos 0,5 procent med lättare utvecklingshämning [47]. Små kromosomdeletioner eller translokationer, ända ned till 130 kb, kan således också ge upphov till genetiska tillstånd med psykiska symtom.

Arv, miljö, filosofi och etik

Varje psykiater eller allmänläkare som undersöker en patient med psykiatriska symtom och tar upp en sjukdomshistoria bedömer den etiologiska effekten av såväl patientens arv som hans miljö, och arbetar på så sätt med psykiatriskt genetiska hypoteser. För de flesta individer är det uppenbarligen till stor nytta att få mer kunskap om det egna ar-

vets möjligheter och begränsningar för att bättre kunna planera sitt liv, och för att få ökad frihet och livskvalitet. En färsk studie från Finland med över 1 000 tillfrågade personer visar att den nya genetiska kunskapen tas emot med blandade, hos vissa individer motstridiga, känslor, något man måste ta hänsyn till vid denna typ av forskning [48].

De genetiska upptäckterna kan, liksom andra forskningsresultat, missbrukas och hämma människans frihet. De filosofiska och etiska frågeställningarna blir alltmer påträngande genom att möjligheterna att kartlägga psykiska egenskaper och sjukdomsanlag ständigt ökar [49]. Många anser att etisk medvetenhet och reflexion är viktigare än kodexar och regelsamlingar, även om dessa kan vara till hjälp och vägledning [50].

Som utgångspunkt för fortsatta etiska och filosofiska reflektioner har tio riktlinjer nyligen formulerats [51] (se separat ruta).

Samtliga gener hos människa kartlagda inom fem år

Det har föreslagits att man skulle undersöka varje gen i det mänskliga genomet för att kunna studera ett eventuellt samband med olika psykiska sjukdomar. Detta har tidigare betraktas som science fiction, dvs inte möjligt inom en nära framtid.

Emellertid hade redan hösten 1998 mer än 30 000 av människans beräkna-

Figur 2. Schizofreni är en av de stora folksjukdomarna. Det finns flera miljoner schizofrena i världen, omkring 15 000 i Norge. Schizofreni antas bero på ett eller flera miljökänsliga arvsanlag, symboliserade som S. Forskningen inriktas på att finna markörer för genbärarna och ta reda på vilka faktorer i miljön som utlöser sjukdomen så att förebyggande åtgärder kan vidtas, så att slumrande anlag inte behöver bryta ut i sjukdom.

I detta släkträd finns några familjer med många barn. Familjerna har utvalts för studium av schizofrenins uppkomst och behandling. I släkträdet finns två familjer förenade genom ingifte i generation 6. Siffrorna längst till höger anger generationstillhörighet. På bilden finns tolv personer med schizofreni som markeras med symbolen för det ärftliga anlaget.

Personerna i släktled 1 till 4 levde så långt tillbaka i tiden att man inte kan bedöma om de var friska eller sjuka. Sjukdomsanlaget har sannolikt ärvts från generation 1 och nedåt, släktled efter släktled. Personerna i generation 7 undersöks för närvarande med modern genteknik.

Filosofiska och etiska riktlinjer för psykiatrisk genetik

För alla forskare som studerar ärftlighet beträffande psykiska egenskaper och psykiska sjukdomar är det viktigt att ständigt aktualisera det etiska och filosofiska underlaget för våra ställningstaganden och vårt vetenskapliga handlande. Från denna utgångspunkt finns utrymme för ökad aktivitet och kunskap, alltifrån genetisk begränsning av människors valfrihet till legitim gränssättning för den psykiatrisk genetiska forskningen och dess praktiska tillämpningar.

Wieder and Ast presenterade i oktober 1998 ett förslag i tio punkter beträffande några väsentliga riktlinjer för psykiatrisk genetik och föreslog i den tionde punkten inrättandet av en Society for the Study of Philosophical Issues in Psychiatric Genetics [51].

Följande riktlinjer föreslogs:

- Att kräva fullständig intellektuell frihet och oberoende för psykiatrisk genetisk forskning så länge den icke strider mot gällande lagar och ingen person kommer till skada.
- Att motsätta sig all censur och kontroll av kunskapen inom forskningsfältet psykiatrisk genetik.
- Att rätta till publicerade felaktigheter om psykiatrisk genetik och dementera oriktiga påståenden så snabbt som möjligt när sådana upptäcks.
- Att motsätta sig alla dogmatiska synpunkter och påståenden.
- Att förutsättningslöst undersöka och värdera moraliska och etiska konsekvenser av psykiatrisk genetisk forskning.
- Att utreda den filosofiska frågan: minskar eller ökar människans frihet med kunskapen om arvet?
- Att förutse risker, faror och tänkbart missbruk av kunskap inom psykiatrisk genetik.
- Att främja tvärvetenskapliga kontakter för att uppmuntra forskare från alla discipliner att dela erfarenheter och kunskap om psykiatrisk genetik.
- Att utvärdera och, då det är befogat, försvara de psykiatriska genetikernas mänskliga och intellektuella rättigheter när de utsätts för attack.
- Att hjälpa till att ständigt väcka och behandla etiska och filosofiska frågor i ett internationellt forum genom att skapa en »society» för dessa angelägenheter.

de 60 000–100 000 gener kartlagts och publicerats [52].

Man hade räknat med att denna kartläggning skulle vara klar till år 2005, men nu tycks målet kunna nås redan år 2003 eller ännu tidigare. Möjligheten att då fastställa de arvsanlag som ger psykisk sjukdom ökar betydligt, vilket i sin tur kommer att innebära en revolution beträffande profylax och etiologiskt grundad behandling vid de många sjukdomar för vilka vi idag saknar effektiv bot.

Flera gånger på senare tid har presen sagt att »schizofrenins gåta är löst» och rapporterat sjukdomsanlaget kopplat till den ena eller den andra kromosomregionen. Varje nytt fynd måste dock konfirmeras av andra forskargrupper innan det kan generaliseras. Utvecklingen inom gentekniken kan förutses gå allt snabbare för varje metodologiskt framsteg som sker och genom att flera forskargrupper bidrar med sina resultat. Den största utmaningen blir att utforska funktionen hos de gener som sekvensas som led i HUGO. Sekvensinformationen i sig ger inte något facit vare sig på funktion eller på interaktion med andra gener eller miljöfaktorer.

Det står nu klart att genetiskt komplexa fenotyper – vare sig det är fråga om psykiatriska, neurologiska eller andra sjukdomar – kommer att få större plats inom den kliniska forskningen. Uppenbarligen har forskarna hittills ryggat för de till synes oöverstigliga hindren i den experimentella situationen, samtidigt som de känner ett stort tryck på sig att komma med lösningar. Det råder därför inte något tvivel om att arbetet med de genetiskt komplexa sjukdomarna – som också är de sjukdomar som är vanligast i befolkningen, de stora folksjukdomarna – under det nya seklet utgör en stor utmaning för hela det biomedicinska fältet.

Det fortsatta arbetet med genetiska faktorer som predisponerar för genetiskt komplexa psykiska sjukdomar kräver att varje land har egna forskningsresurser, då geografiska och etniska egenarter med skillnader i genpoolen kan spela stor roll för såväl det nationella som det lokala sjukdomspanoramats [53]. För att kunna komma vidare är det nödvändigt att undersöka väl definierade patientgrupper och familjematerial med psykiska sjukdomar, något som också är aktuellt i Norge [54, 55].

Redan nu har de genetiska forskningsresultaten lett till förbättrad behandling. Farmakogenetiska fynd förklarar varför psykiatriska patienter reagerar högst olika på samma dos av samma läkemedel beroende på de ärftliga anlagen [56].

Den fortsatta forskningen förutsätts på sikt kunna förklara det ärftliga bidraget till de psykiatriska sjukdomarna. Hur lång tid det kommer att ta, och vilka överraskningar som kan dyka upp på vägen, får framtiden utvisa.

Referenser

1. Permutt MA, Chiu K, Ferrer J, Glaser B, Inoue H, Nestorowicz A et al. Genetics of type II diabetes. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 201-16.
3. Fladby T, Mæhlen J. Amyloidhypotesen för Alzheimers sjukdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 976-9.
4. Prusiner SB. The prion disease. *Brain Pathol* 1998; 8: 499-513.
7. Szepelowski P, Monaco AP. Recent progress in the genetics of human epilepsies. *Neurogenetics* 1998; 1: 153-63.
9. Eiberg H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis (PNE). Evidence for a new locus (ENUR 3) for PNE on chromosome 22q11. *Euro Urol* 1998; 33 (suppl 3): 34-6.
11. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
12. Schulte-Körne G, Grimm T, Nöthen MM, Müller-Myhsok B, Cichon S, Vogt IR et al. Evidence for linkage of spelling disability to chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 279-82.
14. Fagerheim A, Reaymaekers P, Toennesen FE, Pedersen M, Tranebjærg L, Lubs HA. A new gene (DYX3) for dyslexia is located on chromosome 2. *J Med Genet* 1999; 36: 664-9.
18. Mors O, Mortensen PB, Ewald H. Cytogenetic abnormalities and alcoholism. *Am J Med Genet* 1998; 81: 551.
19. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 270-3.
24. Wahlund B, Grahn H, Saaf J, Wetterberg L. Affective disorder subtyped by psychomotor symptoms, monoamine oxidase, melatonin and cortisol: identification of patients with latent bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 215-24.
25. Lindblad K, Nylander PO, Zander C, Yuan QP, Ståhle L, Engström C et al. Two commonly expanded CAG/CTG repeat loci: involvement in affective disorders? *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 405-10.
26. Nilssen Ø. Dynamiske mutasjoner ved arvelige neurodegenerative sykdommer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3021-7.
27. Wetterberg L, Farmer AE. Clinical polydiagnostic studies in a large Swedish pedigree with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1991; 240: 188-90.
28. Hovatta I, Lichtermann D, Juvonen H, Suvisaari J, Terwilliger JD, Ararjarvi R et al. Linkage analysis of putative schizophrenia gene candidate regions on chromosomes 3p, 5q, 6p, 8p, 20p and 22q in a population-ba-

- sed sampled Finnish family set. *Molecular Psychiatry* 1998; 3: 452-7.
30. Schwab SG, Hallmeyer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, Honig S et al. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am J Med Genet* 1998; 63: 1139-52
 33. Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EWC, Correia S, Scott L, Weksberg R. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998; 81: 328-37.
 35. Sandberg M, Natarajan V. Nobelsprisen i fysiologi eller medicin for 1998. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4632.
 37. Northington FJ, Koehler RC, Traystman RJ, Martin LJ. Nitric oxide synthase 1 and nitric oxide synthase 3 protein expression is regionally and temporally regulated in fetal brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1996; 95: 1-14.
 39. Dahiyat M, Cumming A, Harrington C, Wischik C, Xuereb J, Corrigan F et al. Association between Alzheimer's disease and the NOS3 gene. *Ann Neurol* 1999; 46: 664-7.
 40. Naucner CS, Larsson S, Moller E. A novel mechanism for virus-induced autoimmunity in humans. *Immunol Rev* 1996; 152: 175-92.
 41. Torrey FE, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997; 28: 1-38.
 43. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393: 702-5.
 44. Froelich S, Basun H, Forsell C, Lilius L, Axelman K, Andreadis A et al. Mapping of a disease locus for familial rapidly progressive frontotemporal dementia to chromosome 17q12-21. *Am J Med Genet* 1997; 74: 380-5.
 45. Gustavson KH, Hagberg B, Hagberg G, Sars K. Severe mental retardation in a Swedish county. II. Etiologic and pathogenetic aspects of children born 1959-1970. *Neuropadiatrie* 1977; 8: 293-304.
 46. Gustavson KH, Holmgren G, Blomquist HK. Chromosomal aberrations in mildly mentally retarded children in a northern Swedish county. *Ups J Med Sci Suppl* 1987; 44: 165-8.
 47. Knight SJ, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999; 354: 1676-81.
 48. Jallinoja P, Hakonin A, Aro AR, Niemela P, Hietala M, Lonnqvist J et al. Attitudes towards genetic testing: analysis of contradiction. *Soc Sci Med* 1998; 46: 1367-74.
 51. Wieder SL, Ast M. Philosophy of psychiatric genetics. *Am J Med Genet* 1998; 81: 493-4.
 54. Skre I, Onstad S, Edvardsen J, Torgersen S, Kringlen E. A family study of anxiety disorders: familial transmission and relationship to mood disorder and psychoactive substance use disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 366-74.
 56. Steen VM, Lovlie R, Osher Y, Belmaker RH, Berle JO, Gullbrandsen AK. The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive illness. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 259-68.

En fullständig referenslista kan erhållas från Professor Lennart Wetterberg, Ritø, Åsgård sykehus, N-9291 Tromsø, Norge.

Summary

Psychiatric syndroms as complex genetic diseases

Lennart Wetterberg

Läkartidningen 2000; 97: 558-67.

Family and adoption studies indicate that genetic factors play a role in the development of many psychiatric disorders. A variable number of possible interacting genes predisposing to the diseases is likely. The genetic dissection has been hampered by genetic complexity as well as by difficulties in defining the phenotypes.

Genetic mapping efforts using sib pairs, twins and individual large families has revealed preliminary or tentative evidence for susceptibility loci for a number of psychiatric disorders. Illnesses include the prion disease familial fatal insomnia (FFI), alcoholism, anorexia nervosa, autism, bipolar affective disorder, dyslexia, enuresis nocturna, epilepsy, obsessive-compulsive disorders (OCD), schizophrenia, as well as the dementias, Alzheimer's disease and frontal lobe dementia, and mental retardation.

The genes and proteins related to the newly discovered transmitter in the central nervous system, nitric oxide (NO), and its genes and proteins are also reviewed.

The number of mapped human genes now exceeds 30 000 of the estimated total number of 60 000 to 100 000 genes. This rapid development will facilitate gene mapping, as well as efforts to isolate and identify the genes responsible for symptom susceptibility in many of the etiologically unclear psychiatric diseases with complex genetic origin.

Correspondence: Professor Lennart Wetterberg, Tromsø University, Åsgård sykehus, N-9291 Tromsø, Norway.

E-mail: lennart.wetterberg@rito.no

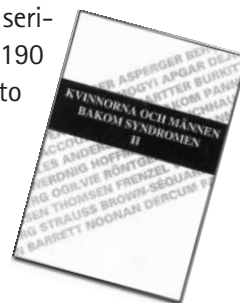
Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Särtryck

LÄKARTIDNINGEN

Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).



Männen och kvinnorna bakom syndromen

Beställer härmed.....ex av boken

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till **LÄKARTIDNINGEN**
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
 under särtryck, böcker