Association mellan en ovanlig variant av PTPRC-genen och risken att utveckla MS

Svensk frontlinjeforskning

Vorechovsky I, Kralovicova J, Tchilian E, Masterman T, Zhang Z, Ferry B, et al. Does 77C→G in PTPRC modify autoimmune disorders linked to the major histocompatibility locus?
Nat Genet 2001;29:22-3

I december 2000-numret av Nature Genetics rapporterade Jacobsen och medarbetare en association mellan en ovanlig variant av PTPRC-genen och risken att utveckla multipel skleros (MS). Författarna redovisade genotypningsresultat från fyra oberoende fall–kontrollmaterial. I tre tyska stickprov var sammanlagt 26 av 403 (6,5 procent) MS-patienter bärare av en nukleotidsubstitution i genens fjärde exon jämfört med bara 1 av 422 (0,2 procent) friska kontroller. Samtidigt var bärarfrekvensen i ett fjärde amerikanskt stickprov ungefär lika mellan 122 patienter (3,3 procent) och 244 kontroller (3,7 procent).

PTPRC kodar för CD45, ett transmembranprotein som bl a reglerar den av T-cellsreceptorn överförda signalen. Genom alternativ mRNA-splitsning syntetiseras olika isoformer av CD45, vilka höjer eller sänker T-cellens aktiveringströskel. Nukleotidsubstitutionen i exon 4 påverkar splitsningen och rubbar isoformbalansen. Sådana defekter i immunreglering tros kunna öka risken för MS och andra autoimmuna sjukdomar.

För att testa huruvida den i Tyskland påvisade associationen även gällde befolkningen härhemma bestämde vi PTPRC-genotyper för 630 svenska MS-patienter och 1 044 svenska kontroller. Resultaten publicerades nyligen i Nature Genetics. Bärare av nukleotidsubstitutionen var ungefär lika vanliga bland patienter (3,0 procent) och kontroller (2,9 procent). Likartade frekvenser i ett nytt stickprov av amerikanska patienter (2,9 procent) och kontroller (2,4 procent) rapporterades av Barcellos och medarbetade i samma nummer.

Det är oklart varför bärarskap av den ovanliga PTPRC-varianten tycks medföra en risk för MS i den tyska men inte i den svenska eller amerikanska befolkningen. Med tanke på dess så gott som totala frånvaro bland friska tyska kontroller kan varianten möjligen betraktas som en markör för »utomtysk« härkomst och MS-associationen i sin tur som en av etnisk beblandelse orsakad artefakt.

Thomas Masterman
Thomas.Masterman@neurotec.ki.se

Positivt samband mellan födelsevikt och intelligens i vuxen ålder

En engelsk forskargrupp har visat på samband mellan födelsevikt och intelligens. Sambandet mellan låg födelsevikt och svag kognitiv utveckling är tidigare väl dokumenterat men få studier har studerat detta i en normalpopulation.

En populationsbaserad kohort bestående av barn födda i England, Skottland och Wales under en vecka i mars 1946 har följts upp med avseende på kognitiv funktion och socioekonomiska faktorer vid 8, 11, 15, 26 och 43 års ålder. Såväl verbala som icke-verbala intelligenstest har använts och alla testresultaten har standardiserats med ett givet medelvärde och standardeviation. Gruppen bestod ursprungligen av 5 362 barn. Födelsevikten delades in i fem kategorier (<2,51 kg, 2,51–3,00 kg, 3,01–3,50 kg, 3,51–4,00 kg och 4,01–5,00 kg). Uppgifter om födelsevikt och bakgrundsfaktorer som påverkar kognitiv utveckling fanns tillgängliga för 3 900 individer och materialet anses vara representativt för barn födda efter singelgraviditeter i Storbritannien vid den aktuella tidpunkten.

Det finns ett signifikant samband mellan födelsevikt och kognitiv förmåga vid 8 års ålder, genom adolescensen och upp i tidig vuxen ålder oberoende av socioekonomiska bakgrundsfaktorer. Testresultaten visar ökad genomsnittlig intelligens med ökad födelsevikt i de fyra första viktkategorierna följt av minskning i jämförelse med föregående kategori för barnen i den högsta viktklassen vid 8, 11, 15 och 26 års ålder. Högre födelsevikt innebar även högre utbildningsnivå. Effekten av detta förstärktes av socioekonomisk tillhörighet.

Vid 43 års ålder fanns inget samband mellan födelsevikt och testresultat. Enligt författarna bör detta resultat tolkas med försiktighet eftersom testen vid detta tillfälle skilde sig från de tidigare. Vid 43 års ålder var testen baserade på minnesfunktionen medan psykometriska test använts vid de tidigare. En tolkning är dock att faktorer i vuxenlivet såsom utbildning och yrkestillhörighet kanske dominerar över perinatala faktorer.

Longitudinella studier av intelligens är behäftade med metodproblem. Inget enskilt kognitivt test kan användas genom hela livsloppet, eftersom kognitiva mått måste följa utvecklingsnivån. Det andra problemet är att man förutsätter att den kognitiva utvecklingen är konstant över tiden och ingen ökning eller ökad spridning av testpoäng förekommer.

Sammanfattningsvis visar studien på ett tydligt samband mellan födelsevikt och intelligens i en grupp bestående av individer med normal födelsevikt (<2,5 kg). Den ökade kognitiva förmågan avsatte även funktionella resultat i form av högre utbildningsnivå.

Karin Stjernqvist
Karin.Stjernqvist@psychology.lu.se

Richards M, Hardy R, Kuh D, Wadsworth MEJ. Birth weight and cognitive function in the British 1946 birth cohort: longitudinal population based study. BMJ 2001;222:199-203