

Medfödd cilieorörlighet – sällsynt syndrom av akademiskt intresse

Här finns en oväntad förklaring till varför hjärtat hamnar på vänster sida

Medfödd cilieorörlighet är en »orphan disease«; endast ett av cirka 25 000 barn föds med det. Syndromet är kliniskt homogent men genetiskt heterogent, vilket beror på att cilierna är högst komplexa organeller uppbyggda av hundratals polypeptider. Hittills har ett halvdu-sin ansvariga gener karakteriserats. Syndromet ger en insyn i ciliernas biologiska betydelse för människan. Helt oväntat har studierna om syndromet givit förklaringen till ett gammalt problem: Vilken biologisk mekanism avgör att hjärtat anläggs på embryots vänstra sida? Men frågan om hjärnans asymmetri är ännu obesvarad.

BJÖRN AFZELIUS
professor emeritus, avdelningen för
zoofysiologi, Stockholms universitet
(bjorn.afzelius@zub.su.se)

■ Det finns en sjukdom som givits namnet »immotile-cilia syndrome«, på svenska »medfödd cilieorörlighet«, senare har den också kallats »primary ciliary dyskinesia«. Cilierna är då orörliga, har ineffektiva rörelser eller saknas helt. Som man kan förvänta sig har de drabbade personerna sjukdomar i de organ som bekläds av cilierat epitel, främst de övre och nedre luftvägarna, huvudets bihålor och mellanörat.

Elektronmikroskopiska undersökningar av lungans eller nässlemhinnans cilier visar att syndromet är heterogent, eftersom en eller flera av de många komponenterna i ciliernas maskineri inte har syntetiserats eller transporterats till sina rätta platser. Ofta saknas de utskott som benämns dyneinarmar och som innehåller motorproteinet »dynein« (Figur 1, 2). Oavsett vilken komponent som är defekt så utför inte cilierna sitt arbete.

Hjärtat på höger sida – slumpen styr

Sjukdomsbilden är däremot rätt uniform, dock med undantag av en egenhet: Bortåt varannan drabbad person har situs inversus totalis, dvs bröst- och bukorganen är spegelvända.

När de första personerna med syndromet diagnostiserats på 1970-talet framförde jag en hypotes angående orsaken till att situs inversus och cilieorörlighet uppträder tillsammans: Cilierna i det tidiga embryot puffar normalt över hjärtanlaget till vänster sida, varefter levern

tar plats till höger osv. Om cilierna däremot är defekta är det slumpen som råder om hjärtat tar sin plats till höger eller vänster.

Denna hypotes publicerades i Science år 1976 [1] – och möttes av allmän misstro. Den fick dock ett visst stöd redan samma år i en vetenskaplig rapport om en genetisk mutant hos mus där 50 procent av avkomman inom den rena, homozygota stammen har situs inversus, detta oavsett om korsningen gjorts med två föräldradjur med situs inversus eller med två med normala lägen av de inre organen [2]. I den normala »vildtypen« är läget av de inre organen kontrollerat – utan denna kontroll tycks slumpen råda.

Oavsett om idén i sina grunddrag är korrekt eller inte så ledde den till möjligheten att göra en uppskattning av sjukdomens prevalens.

Min kalkyl var denna: Efter en massröntgning av Norges population hade Johan Torgersen kunnat ge siffran 1 på 10 000 för situs inversus och siffran 22 procent för den andel personer med situs inversus som därutöver har bronkiektasier och sinuiter [3]. Detta ger en prevalens av 1 på 45 000 för dem som har både medfödd cilieorörlighet och situs inversus. Om det finns lika många personer med medfödd cilieorörlighet men utan situs inversus är syndromets prevalens 1 på 22 000 [4].

Kombinationen situs inversus, sinuit och bronkiektasier är för övrigt känd sedan 1930-talets mitt under namnet Kartageners syndrom. Ett barn föds inte med bronkiektasier, och därför inte heller med Kartageners syndrom, men syndromet »medfödd cilieorörlighet« är som

namnet anger medfött och diagnostiserar under stundom redan på BB.

Gåtan om asymmetri på väg att lösas

Ett kraftfullt stöd för hypotesen att embryonala cilier fungerar som primus motor vid bestämningen av hjärtats läge kom med en rapport från Japan i december 1998 [5]. Författarna, Shigenori Nonaka och medarbetare, visade för det första att det verkligen finns något tjogceller med cilier i det mycket tidiga embryot. Dessa sitter i ett litet område där neuralröret sluter sig, kort och gott kallat noden. De nodala cilierna visades vidare vara speciella såtillvida som de är dubbelt så långa som normala cilier och saknar den centrala komponenten bestående av två mikrotubuli. De har en 9+0-struktur i stället för den normala 9+2.

Nonaka och medarbetare visade också att de nodala cilierna cirklar runt i stället för att ha en normal, riktad slagriktning. Med detta runtvispande åstadkommer de en vätskeström som transporterar lösta ämnen och eventuella partiklar till embryots vänstra sida, vilket leder till att hjärtat anläggs på den sidan. Mutanter av möss som saknar nodala cilier, och således också vätskeström, anlägger hjärtat till vänster eller höger i lika proportioner.

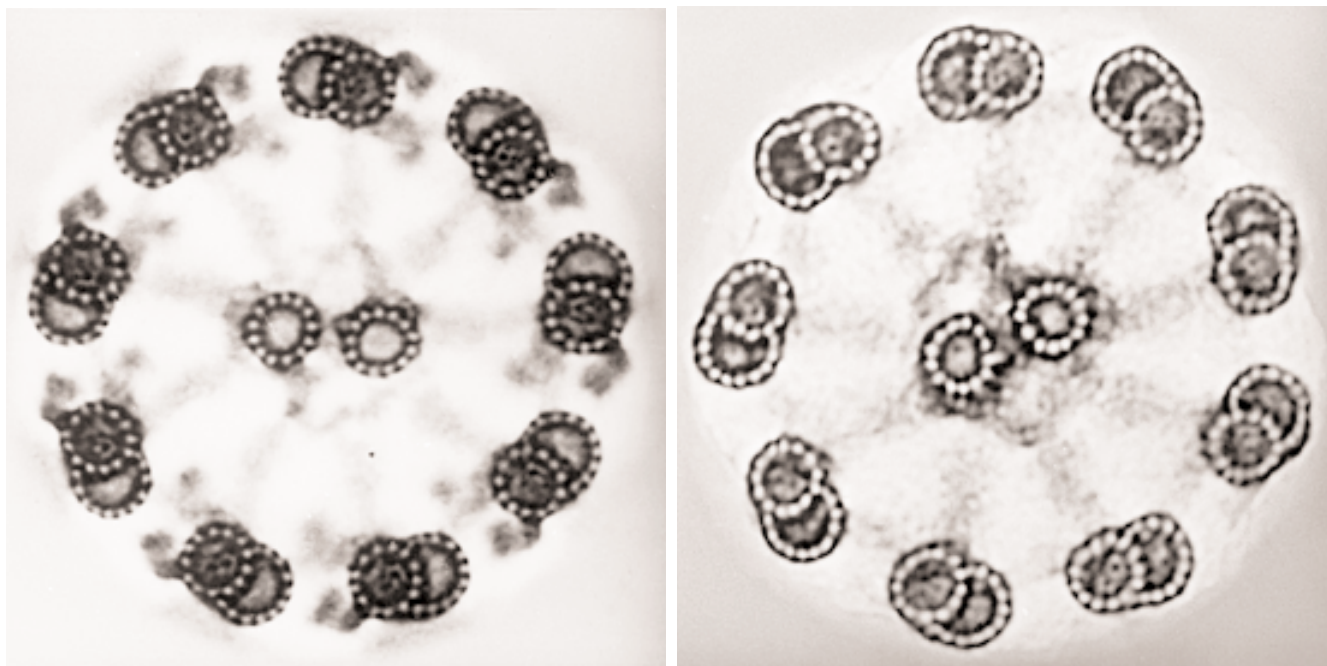
Nonakas grupp har senare byggt ett experimentellt system där en motordriven vätskeström appliceras ovanför musembryots nod; med det systemet har de kunnat styra läget för hjärtats anläggning [6].

Dessa möss, liksom andra mutanter utan cilier eller med defekta cilier, har alltså givit åtminstone början till lösningen på det gamla problemet hur däggdjursembryot anlägger sin höger-vänsterasymmetri [7].

Men hela svaret är det inte; det finns en asymmetri som anläggs helt oberoende av hjärtats, lungornas och bukorganens placering och som har sin egen nedärvning, nämligen hjärnans. Mer därom nedan.

Enklare att ställa diagnosen hos män

Under åren som gått efter det att jag publicerat min artikel i Science har jag haft kontakt, direkt eller telefonledes, med många personer som har symtom som är



Figur 1. Tvärsnittad cilie från en man med normalt rörliga cilier och spermier (till vänster) och från en man med orörliga cilier och spermiesvansar (till höger). De utskott som sträcker sig från varje dubbelrör till grannröret saknas hos mannen med medfödd cilieorörlighet. Dessa utskott består av motorproteinet dynein. (Reproducerat från [8] med tillstånd från Elsevier.)

kännetecknande för medfödd cilieorörlighet.

I synnerhet har jag varit intresserad av dem som angivit att de haft problem med luftvägarna livet igenom. Jag har undersökt deras cilier elektronmikroskopiskt och ibland fått ta del av ciliebilder gjorda av andra vid anatomiska eller patologiska institutioner i Uppsala, Huddinge eller annorstädes.

När det gäller att diagnostisera män har det visat sig vara enklare, och nästan lika upplysnande, att undersöka spermistrukturen. Spermiesvansen kan nämligen betraktas som en lång cilie, vars arkitektur oftast samvarierar med luftvägarnas cilier [8].

Personer med Kartageners syndrom, i varje fall med situs inversus, sinuit och svåra luftvägsproblem, har bedömts vara klara fall. Närmare undersökning av cilierna har då inte varit nödvändig, även om den ofta gjorts ändå. Samma gäller för syskon till personer med detta syndrom. Andra har fått sin diagnos just genom att cilierna undersökts elektronmikroskopiskt.

Listan med dem som på dessa grunder har bedömts ha medfödd cilieorörlighet upptar 194 namn. Av dessa har 87 situs inversus, dvs 45 procent, något mindre än de 50 procent som man kanske skulle ha förväntat sig. Med tanke på att jag i osäkra fall troligen varit mer benägen att sätta diagnosen medfödd cilieorörlighet om personen haft situs inversus borde siffran vara över 50 procent.

Det finns dock en förklaring till varför siffran är lägre än 50 procent. Medfödd cilieorörlighet är som nämnts ett heterogent syndrom.

En av undergrupperna kännetecknas av att de två centrala mikrotubuli är korta, cilien är således i huvudsak av typen 9+0. I den mutationen torde inte de nodala cilierna vara påverkade, dessa är ju just av 9+0-typen.

Mark Jorissen och Jean-Jaques Cas-siman beräknar att 10 procent av alla fall av medfödd cilieorörlighet beror på 9+0-mutationen [9]. Om denna siffra är korrekt skall 50-procentsregeln gälla bara de återstående 174 personerna, vilket råkar ge exakt det funna värdet, 87 personer.

En »orphan disease« av sällsynt slag

Hur vanligt är syndromet? Och hur stor andel av de drabbade har jag lyckats få kontakt med? Ett sätt att besvara frågorna har varit att dela upp materialet efter födelseår. Det visar sig då att det föreligger rätt stora skillnader år för år. Under tre år – 1976, 1979, 1982 – var siffran hög (8, 7, 7), dvs 22, varav 11 hade situs inversus. Enligt Statistisk årsbok föddes under dessa tre år sammanlagt 287 348 barn, varav således (åtminstone) 22 med medfödd cilieorörlighet (12 pojkar, 10 flickor).

Om dessa tre årgångar är representativa och samtliga fall har diagnostiserats skulle prevalensen av medfödd cilieorörlighet vara 1 på 13 000, bland barn som dessutom har situs inversus skulle den vara 1 på 26 000.

Detta värde för prevalensen anger att medfödd cilieorörlighet är eller har blivit väsentligt vanligare än vad Johan Torgersens siffror anger.

Om man gör en motsvarande uträkning av de 15 årgångarna 1976–1990 (de årgångar där jag mest ivrigt försökt få kontakt med personer med situs inversus och luftvägsproblem) så kommer man till siffran 62 barn (varav 26 med situs inversus) av sammanlagt 1 416 445 födda, vilket ger prevalenssiffrorna 1 på 23 000 respektive 1 på 54 000, siffror som säkerligen är en bra bit under de riktiga.

Hur än beräkningarna görs så kommer man fram till att syndromet är en s k orphan disease, dvs så pass sällsynt att de stora läkemedelsbolagen inte kan förväntas ägna sig åt utforskande av dem (akademisk forskning är därför desto mer angelägen att uppmuntra).

Ger nedsatt fertilitet hos båda könen

Litet annan statistik: Av de 194 personerna med medfödd cilieorörlighet är 103 pojkar och män, således 53 procent – marginellt högre än förväntat. Andelen nyfödda pojkar i Sverige är omkring 51,5 procent.

En förklaring är att rapporter om män med orörliga men levande spermier har varit ett sätt som använts för att spåra män med syndromet. En annan förklaring är att män kanske blir mer noggrant undersökta och diagnostiserade än kvinnor.

Flertalet män med syndromet är in-

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

fertila, eftersom spermerna är orörliga, dåligt rörliga eller saknas. Det finns dock undantag – män med dåliga cilier men med bra spermier och som är fäder till friska barn. Hur pass vanligt detta är har inte studerats, främst eftersom det skulle erfordra ett reguljärt faderskaps-test.

Då är det mindre kontroversiellt att ställa frågor om fertilitet till en kvinna. Av de nära hundra flickor och kvinnor som utfrågats finns 17 kvinnor som under några år har försökt bli gravida. Åtta av dem har också blivit mödrar. Fertiliteten är alltså nedsatt, vilket inte är så förvånande med tanke på att äggladaren är klädd av ett cilierat epitel och att nedtransporten av ägget anses vara ett verk av cilierna.

Nedärvd sjukdom utan bot i sikte

Alla släktträd är förenliga med nollhypotesen att syndromet är av genetisk natur och att nedärvningen är autosomt recessiv.

För detta talar också att andelen av kusin- eller syslingäktenskap bland föräldrarna till de drabbade personerna är förhållandevis stor, nämligen 8 procent (8 av 101 som tillfrågats i detta avseende), en ungefär tiodubblad siffra mot den i hela populationen.

Ett annat sätt att testa nollhypotesen är att beräkna hur stor andel av syskonen till varje drabbad person som har samma syndrom. Denna befanns vara 34 av sammanlagt 168 syskon, således 20 procent. Man skulle ha förväntat sig en något större andel, nära 25 procent.

Några av de första genererna som i muterad form ger upphov till syndromet kartlades år 2002, och många fler kommer troligen att karakteriseras och isoleras under de närmaste åren.

Detta ger utmärkta möjligheter att diagnostisera syndromet till sin speciella undergrupp, men det ger inte på lång tid än någon möjlighet att bota syndromet.

Annan mekanism för hjärnans asymmetri

När kroppens alla organ är spegelvända så förväntar man sig att detsamma gäller för hjärnans centrum och att personen ifråga blir vänsterhänt. Av den anledningen var det av intresse att ta med hänthet i batteriet av frågor till personerna med medfödd cilieorörlighet. Det visade sig att 14 personer är vänsterhänta, 94 högerhänta och 4 ambidextra (bådhänta). Detta ger 13 procents vänsterhänthet, något fler för dem som inte är spegelvända och något färre för dem med situs inversus.

Hjärnan är således oftast inte spegelvänd när viscera är det. Det finns uppenbarligen åtminstone två oberoende

mekanismer i embryots kropp som verkar för att fastlägga de egenheter som kännetecknar högersidan eller vänstersidan – en märklig men ofrånkomlig slutsats.

Cilier är inte livsnödvändiga

Under de år som jag har mikroskoperat cilier och följt litteraturen om cilier har jag överraskats otaliga gånger. Cilier dyker upp i de mest oväntade sammanhang – synpurpur i våra stavar och tappar sitter t ex i modifierade cilier. Ciliernas finstruktur uppvisar också en ändlös variationsrikedom.

En lärdom har medfödd cilieorörlighet bidragit till: Människan kan leva ett gott och verksamt liv med defekta cilier eller rentav utan cilier.

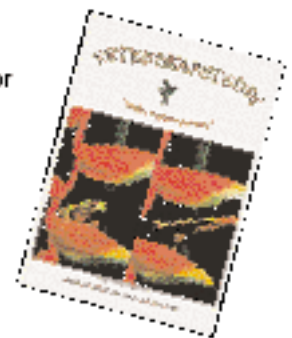
Referenser

1. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193:316-8.
2. Layton WM. Random determination of a developmental process. *J Hered* 1976; 67:336-8.
3. Torgersen J. Genic factors in visceral asymmetry and in the development and pathological changes of lungs, heart and abdominal organs. *Arch Pathol* 1949;47:566-93.
4. Afzelius BA. Inheritance of randomness. *Med Hypotheses* 1995;47:23-6.
5. Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y, Takeda S, Harada A, Kanai Y, et al. Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell* 1998;95:829-37.
6. Nonaka S, Shirotori H, Saijoh Y, Hamada H. Determination of left-right patterning of the mouse embryo by artificial nodal flow. *Nature* 2002;419:96-9.
7. Afzelius BA. Asymmetry of cilia and of mice and men. *Int J Dev Biol* 1999;43:283-6.
8. Afzelius BA, Dallai R, Lanzavecchia S, Bellon PL. Flagellar structure in normal human spermatozoa and in spermatozoa that lack dynein arms. *Tissue Cell* 1995;27:241-7.
9. Jorissen M, Cassiman JJ. Relevance of the ciliary ultrastructure in primary and secondary ciliary dyskinesia. *Am J Rhinol* 1991; 5:91-101.

Särtryck Läkartidningen

Vad är vetenskapsteori och vad kan medicinska forskare ha för nytta av sådan teori? Den biomedicinska forskningen vilar på en empirisk och positivistisk grund, men den kliniskt verksamma läkaren ställs allt oftare inför alternativa teoribildningar främst inom allmänmedicin, samhällsmedicin och psykiatri. I ett försök att orientera om den vetenskapsteoretiska diskussionen publicerade Läkartidningen under 1999 och våren 2000 elva artiklar om olika vetenskapsteoretiska resonemang. Dessa har samlats i ett häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är
70 kronor



Vetenskapsteori

Beställer härmed.....ex
av "Vetenskapsteori"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker