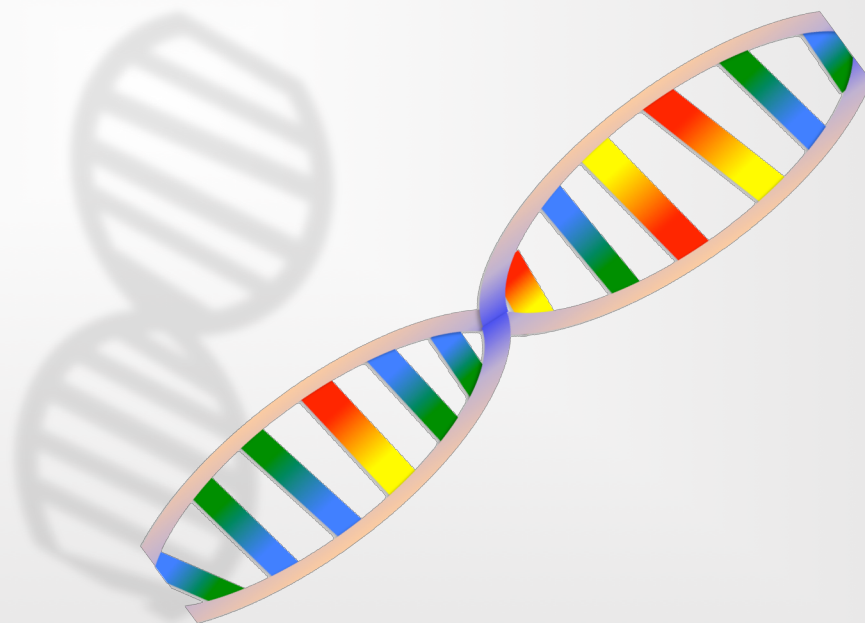


Nytt om studier av gener ved MS

Steffan D. Bos, PhD

*Forskergruppen Multippel Sklerose
Universitetet i Oslo & Oslo Universitetssykehus*



Gener og sykdom

Monogenetiske sykdommer

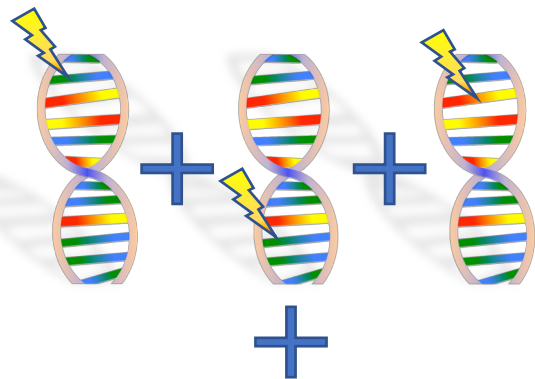
- Ett gen utgjør 100% av risikoen ved en sykdom
- Arver man det 'dårlige' genet, får man sykdommen
- F.eks. Huntingtons disease



Gener og sykdom

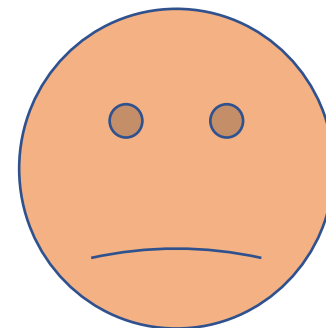
Genetiske sykdommer

- Et fåtall gener øker risikoen for å få sykdommen betraktelig
- Har man noen av disse 'dårlige' genene, er risikoen for sykdom stor
- Ofte er det mulig å få sykdommen uten at genetikk er involvert
- F.eks. brystkreft



Fredag 13
Kl. 13:13:13

Økning i risiko
40 %



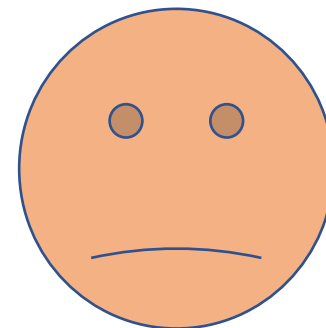
Gener og sykdom

Komplekse sykdommer

- Mange gener øker risikoen for å få sykdommen *litt*
- Har man 'dårlige' gener, er risikoen for sykdommen fortsatt lav
- Miljøfaktorer er viktig bidragsytere i risikoen for sykdommen
- F.eks. Multippel Sklerose



Økning i risiko
5 %



Genetikk i MS forskning

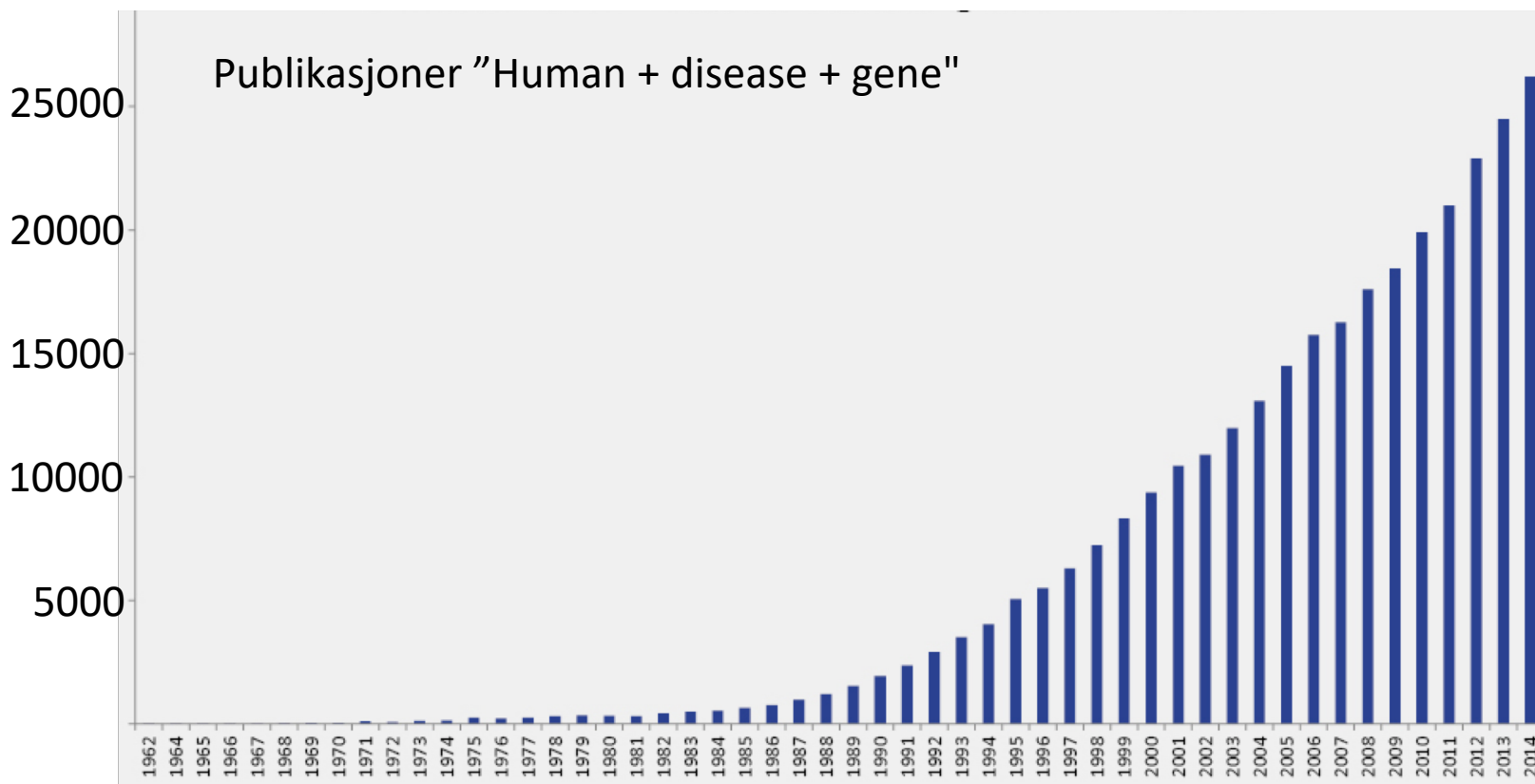
- '70-tallet: første genetiske assosiasjon ved MS
 - Et gen i “Human Leukocyte Antigen” (HLA) øker risikoen for å få MS sirka 3 ganger
 - Risiko ‘normal’ sirka 2 på 1000
 - Risiko med **HLA*DRB₁₅₀₁** genvariant blir ca 6 på 1000
- Etter funnet i HLA genet på '70 tallet går det nesten 30 år uten nye solide funn i MS genetikk

Genetikk i MS-forskning

- År 2000 - Genomvide studier
- Ny teknikk gir mulighet for nye studiemetoder
- Før forsket man på ett og ett gen, nå ser man på 'alle' samtidig
- Såkalte 'genome-wide association studies' eller 'GWAS'
- Ulempen med denne metoden – det kreves et stort antall prøver for å få tilstrekkelig statistisk styrke
- De første studiene var på 500-1000 pasienter – *for få*
 - Mange 'falske positive funn' som ikke kunne verifiseres i andre studier

Genetikk i MS-forskning

- Sterk økning av genomvide studier (GWAS) – sterk økning i funn



GWAS studier og MS forskning

- 2003 – Forskere fra verden rundt slår seg sammen
 - **The International MS Genetics Consortium - IMSGC**
 - Målet er å få optimalt utbytte av DNA materiale fra flere forskningscentre
- 2007¹ – **“Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study.”**
 - 2 MS risikogener
- 2011² – **“Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis.”**
 - 29 MS risikogener
- 2013³ – **“Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis.”**
 - 110 MS risikogener

¹ PMID 17660530

² PMID 21833088

³ PMID 24076602

Publikasjon om sjeldne genvarianter

Publisert i “Cell” november 2018¹

- Genvarianter har ulike frekvens
 - ‘individuelle genetiske varianter’ til genetiske varianter som 50% av befolkningen har
- En studie av IMSGC fokuserte på sjeldne genetiske varianter – 4 nye MS gener

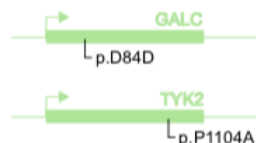
32367 MS 36012 kontroll



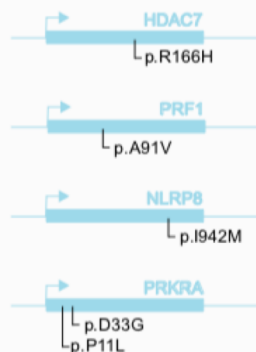
Illumina exome chip

104,218 rare non-synonymous
2,276 rare nonsense
14,447 rare synonymous
16,066 common synonymous

Consistent with previous GWAS hits

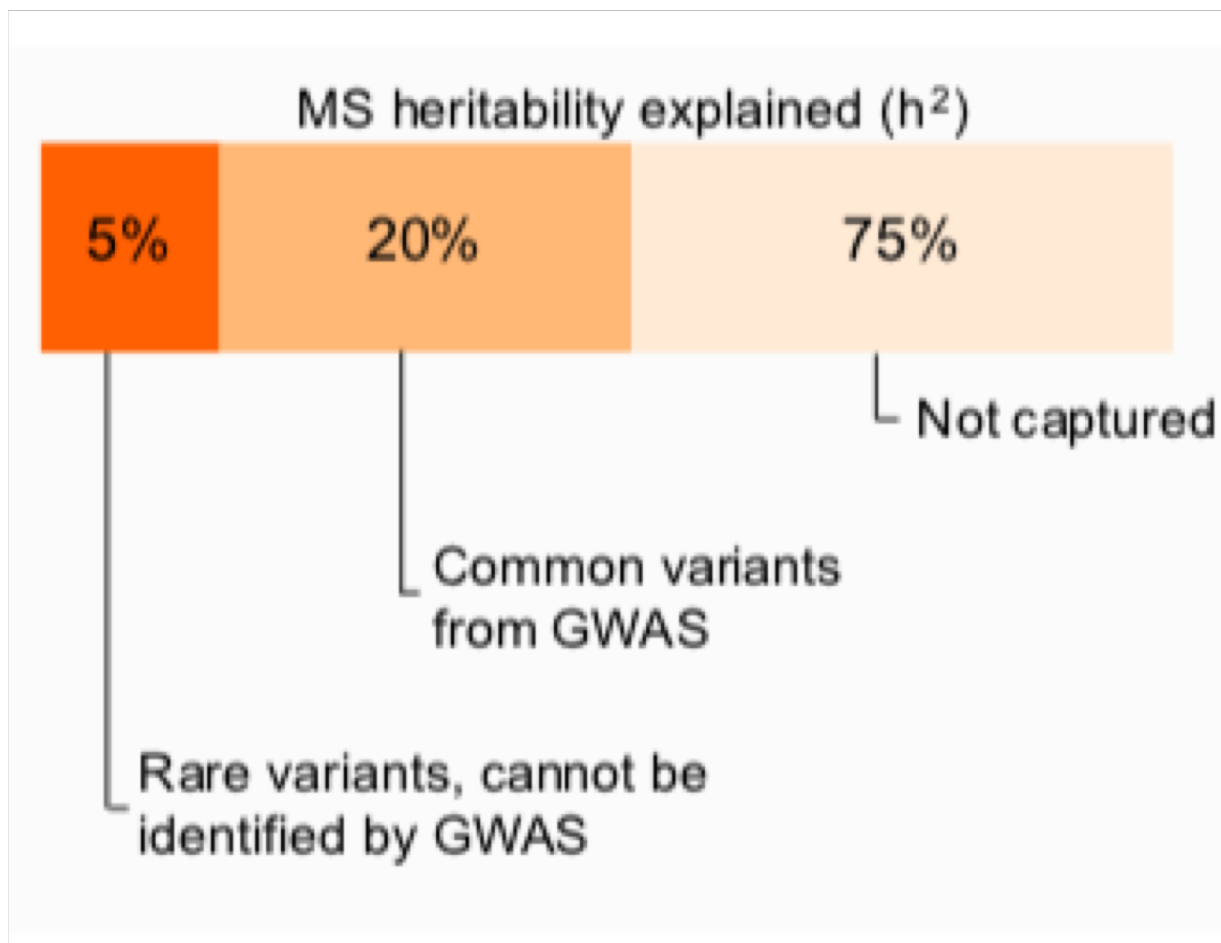


Novel, could not be found by GWAS



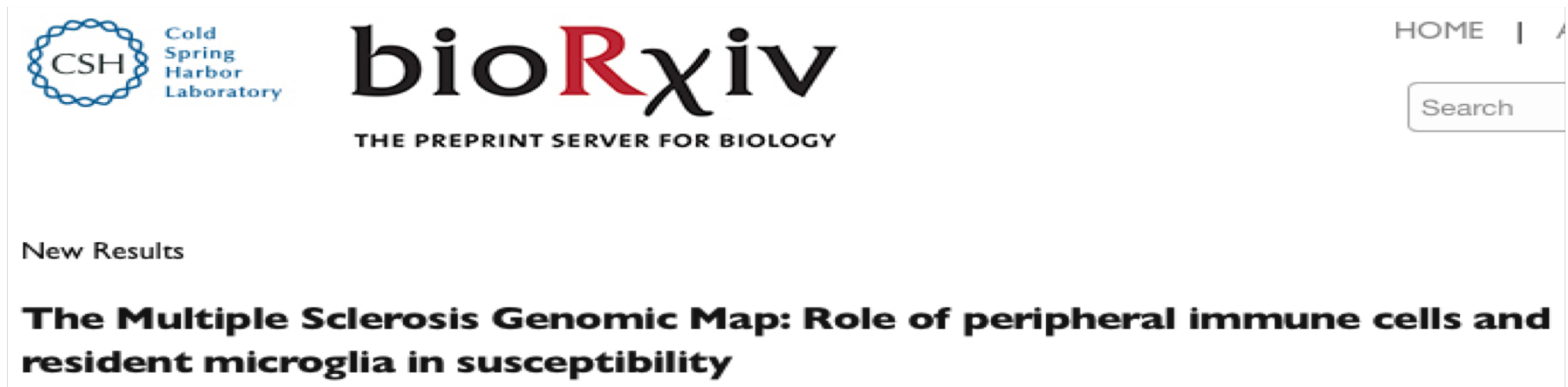
Publikasjon om sjeldne genvarianter

Publisert i "Cell" november 2018



Pre-publikasjon av nyeste GWAS

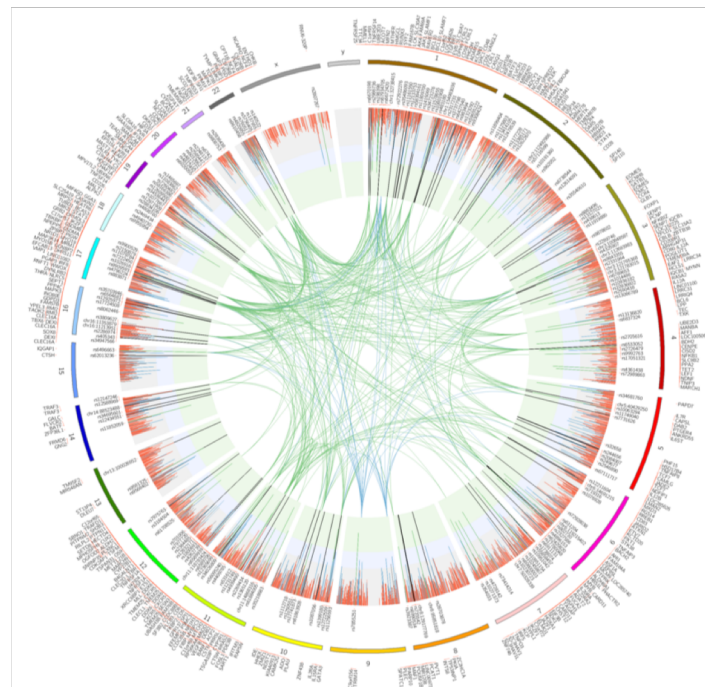
Tilgjengelig på “BioArchives”¹



Basert på 47,351 MS pasienter og 68,284 friske kontroller

“Det genetiske kartet til MS”

- Totalt 232 genvarianter er assosiert med MS
 - HLA med høyest risiko (~ 3), alle andre 1.1-1.6
- Forklarer til sammen $\sim 25\%$ av arveligheten til MS
- MS assosierte gener er
 - Primært involvert i immunsystemet
 - Mindre grad i nervesystemet.



Hvordan forske videre på genetikk i MS?

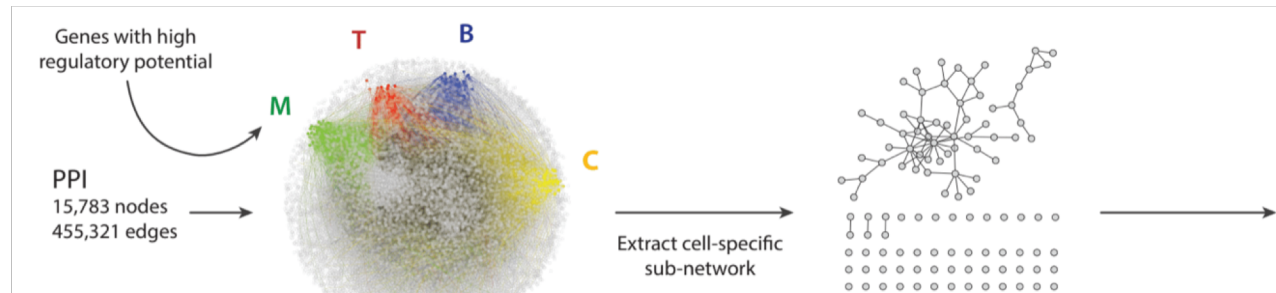
Vi har nå mye informasjon om hvilke genvarianter som spiller en rolle i MS, men hva nå?

1. Kartlegging av hvordan disse genene henger sammen i biologiske prosesser og hvordan dette kan føre til MS?
2. Finne ut hvordan hver enkelt genvariasjon påvirker risikoen for å få MS

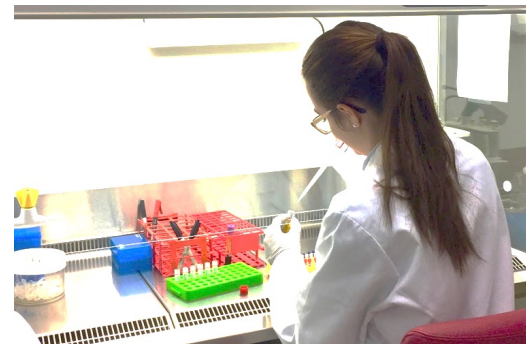
Hvordan forske videre på genetikk i MS?

Pågående arbeid

1. Kartlegging av biologiske prosesser – *snart publisert*



2. Funksjonell karakterisering av genvarianter – fortløpende arbeid i ulike laboratorier verden rundt



Takk for oppmerksomheten

- Vi takker spesielt alle pasienter og kontroller i våre studier



«Multippel Sklerose Forskningsgruppen Oslo»



Hvor er resten av arveligheten...

