

# Inflammatory bowel disease

## Studies of genetics and environmental factors in twins

**Jonas Halfvarson**, Avdelningsläkare

Sektionen för Gastroenterologi och Hepatologi, Medicinska Kliniken

Universitetssjukhuset Örebro, 70185 Örebro

Jonas.halfvarson@orebroll.se



Jonas Halfvarson

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), det vill säga ulcerös kolit (UC) och Crohns sjukdom (CD), är kroniska sjukdomar som inte sällan drabbar patienten relativt tidigt i livet. Orsaken till sjukdomarna är okänd men en kombination av ärftliga faktorer och miljöfaktorer är den mest tilltalande förklaringsmodellen.

Tvillingstudier ger unika möjligheter att studera inverkan av såväl ärftliga faktorer som miljöfaktorer för sjukdomsuppkomst. Enäggstvillingar har identisk arvs massa och växer i allmänhet upp i en gemensam miljö. Tvåäggstvillingar delar däremot enbart 50 % av sina gener och är således inte mer lika än syskon i allmänhet men har likväl oftast växt upp i samma miljö. Tvillingpar kan delas in i konkordanta par (båda i paret är sjuka) och diskordanta par (endast en i tvillingparet är sjuk). Genom jämförelse av enäggs- med tvåäggstvillingar kan viktiga slutsatser dras beträffande betydelsen av ärftlighet och miljöfaktorer.

Målet med avhandlingen var att studera arvets och miljöns betydelse för uppkomsten av inflammatorisk tarmsjukdom, sjukdomens karaktär och halten av antikroppar mot *Anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), en markör för inflammatorisk tarmsjukdom. Vidare var målet att studera huruvida förändringar i CARD15/NOD2 genen (ett avsnitt av arvs massan som är associerad med CD), kan förklara arvets betydelse.

Tvillingpar, där minst en tvilling inom respektive par har slutenvårdats för inflammatorisk tarmsjukdom, identifierades genom en samkörning mellan svenska tvillingregistret och svenska slutenvårdsregistret.

### Delarbete 1

Uppföljningen av den tidigare kända svenska tvillingkohorten med inflammatorisk tarmsjukdom,<sup>1</sup> visade på relativt stabila konkordanssiffror. Av 18 enäggstvillingpar med CD var nio konkordanta jämfört med enbart tre av 16 enäggstvillingpar med UC, vilket konfirmerar att arvet har en större betydelse för uppkomsten av CD än för uppkomsten av UC.<sup>2</sup> Det förelåg, bland enäggstvillingpar där båda tvillingarna inom respektive

par led av CD, en hög grad av likhet inom paren avseende ålder för diagnos, sjukdomens utsträckning i mag-tarmkanalen och dess karaktär. Resultaten tyder på att arvet också har betydelse för vilken typ av CD som patienten utvecklar.

### Delarbete 2

De tre förändringarna i CARD15/NOD2 genen, som i europeiska och nordamerikanska patientmaterial har visat sig vara associerade med CD, var relativt ovanliga bland tvillingar med CD liksom hos svenska blodgivare.<sup>3</sup> Förändringarna tenderade dock att vara vanligare hos konkordanta tvillingpar med CD än hos diskordanta, vilket stödjer hypotesen att konkordanta tvillingar i en högre utsträckning bär på förändringar pre-disponerandes för CD i arvs massan.

### Delarbete 3

ASCA återfanns ej i någon högre utsträckning hos friska enäggstvillingssystem till tvillingar med CD än hos friska tvåäggstvillingssystem.<sup>4</sup> Däremot förelåg en mycket hög grad av likhet i halten av ASCA bland enäggstvillingpar där båda tvillingarna lider av CD. Vi kunde ej finna någon association mellan ASCA och CARD15/NOD2 genen. Resultaten ifrågasätter den tidigare framförda hypotesen om att ASCA skulle vara en ärftlig markör för utvecklandet av CD. Istället föreslår vi att ASCA är en markör för ett agens i miljön och att en annan gen(-er) än CARD15/NOD2 bestämmer nivån för antikropsstegringen.

### Delarbete 4

Ett stort antal faktorer i miljön, inte minst under uppväxtåren, har funnits vara associerade med inflammatorisk tarmsjukdom. Resultaten har dock ofta varit svåra att konfirmera. För att minska risken för "icke sanna" resultat använde vi den så kallade "co-twin" metoden, där den friske tvillingen i respektive par tjänar som kontroll för den sjuke. Ett antal faktorer som exempelvis kost, infektioner, amning, p-piller och rökning under uppväxtåren studerades. Efter att statistisk hänsyn hade tagits till de multipla

analyserna framkom att upprepade episoder av "maginfluensa" innan 20 års ålder var associerat med UC och med CD. Tidigare kända resultat om att rökning ter sig skydda mot UC men ökar risken för CD kunde också konfirmeras.

Undertecknad fortsätter forskningsarbetet kring arvets och miljöns betydelse vid IBD med inriktning på den gastrointestinala bakteriefloras betydelse, samspelet mellan bakteriefloran och tarmepitelet, genetiska och epigenetiska förändringar, serologiska markörer och immunologiska mekanismer. Önskar du ett exemplar av avhandlingen eller har tankar kring potentiella samarbetsprojekt så tveka inte, utan hör av dig!

1. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29(7):990-6.
2. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;124:1767-1773.
3. Halfvarson J, Bresso F, D'Amato M, Järnerot G, Pettersson S, Tysk C. CARD15/NOD2 polymorphisms do not explain concordance of Crohn's disease in Swedish monozygotic twins. *Dig Liver Dis.* 2005 Jul 4; [Epub ahead of print]
4. Halfvarson J, Standaert-Vitse A, Järnerot G, Sendid B, Jouault T, Bodin L, Duhamel A, Colombel JF, Tysk C, Poulain D. ASCA in twins with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2005 Sep;54(9):1237-43
5. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, Montgomery SM, Orholm M, Tysk C, Binder V, Järnerot G. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. (*submitted*)

Disputationsdatum: 2005-09-30  
Opponent: Professor Salvador Peña, Amsterdam, Holland  
Huvudhandledare: Professor Curt Tysk  
Bihandledare:  
Professor Emeritus Gunnar Järnerot