



*[Under embargo indtil 10. januar 2024, kl. 17.00]*

## Et læs risikogener kom brasende – lige ind ad fordøren

*Historien om hvordan det internationale forskerhold ved hjælp af tusindvis af år gammelt DNA opklarede et mysterium om multipel sklerose, rummer elementer af detektivarbejde.*

Henrik Larsen

Multipel sklerose, MS, er en autoimmun sygdom, hvor kroppens egne immunceller angriber den 'isolering' (myelin), som ligger rundt om nervefibrene i hjerne og rygmarv. Og når man ser på et verdensatlas over sygdommens udbredelse, indtager Skandinavien og Nordvesteuropa en kedelig førsteplads – med omkring dobbelt så mange tilfælde pr. 100.000 borgere som i fx store dele af Sydeuropa.

Dette fænomen kaldes 'Nord-Syd-Gradienten', og den bagvedliggende årsag til denne markante forskel i sygdomshyppighed har ingen forskere til dato kunnet forklare mere detaljeret. Bl.a. fordi det hidtil ikke er lykkedes at spore MS tilbage i tid og ej heller at vise, hvor sygdommen geografisk kommer fra.

Men nu kommer forklaringen. Den findes i 'Elevated Genetic Risk For Multiple Sclerosis Originated In Steppe Pastoralist Populations' – en af de fire videnskabelige artikler i Nature, der trækker på det unikke datasæt med 5000 oldgamle DNA-profiler baseret på analyser af arkæologiske knogler og tænder fra Europa og det vestlige Asien.

Skal det siges kort og kondenseret, kom et læs på flere hundrede risikogener for MS tilbage i stenalderen nærmest brasende lige ind ad fordøren i Skandinavien og Nordvesteuropa – og siden er de blevet hængende, viser 'Elevated Genetic Risk...':

Det skete i forbindelse med en af de store folkevandringer for cirka 5000 år siden, og risikogenerne kan man spore tilbage til hyrdefolket Yamnaya, der oprindeligt levede på Den Pontiske Steppe - i dele af det nuværende Ukraine, det sydvestlige Rusland og det vestlige Kasakhstan.

Risikogenerne er særlige varianter af en række fuldkomment normale gener, som stort set alle mennesker den dag i dag har i tilknytning til deres immunsystem. Det lumske ved varianterne er imidlertid, at de i samvirke med miljø- og livsstilsfaktorer kan øge risikoen for at udvikle MS.

Under deres migration ind i Nordeuropa for 5000 år siden blandede yamnaya'erne sig med de lokale stenalderbønder, og slog sig permanent ned. I Skandinavien fortrængte dette blandede folkefærd fuldstændig den lokale bondebefolkning uden også at blande sig med dem og må i vid udstrækning betragtes som de nærmeste forfædre til de mennesker, som i dag bor i dette område, viser 'Elevated Genetic Risk...':



Derimod satte yamnaya'erne slet ikke i samme udstrækning deres genetiske aftryk i Sydeuropa – hvor den statistiske risiko for at udvikle MS i dag er langt lavere end i Skandinavien og det øvrige Nordvesteuropa, viser den videnskabelige artikel videre.

Disse opdagelser har været mulige, fordi den internationale forskergruppe ved hjælp af analyser af de gamle DNA-profiler suppleret med bl.a. evolutionsbiologiske- og arkæologiske studier var i stand til at 'gå baglæns' ad den lange rute, yamnaya'erne for 5000 år siden fulgte hen over Den Pontiske Steppe og videre op i Nordvesteuropa. Og derved kunne forskerne – på bedste detektiv-vis – optrælle de særlige MS-risikogens geografiske- og genetiske oprindelse.

Desuden kan forskergruppen påvise, at det har været en udtalt fordel for yamnaya'erne via såkaldt positiv selektion at holde fast i disse risikogener, også efter ankomsten til Europa. Hvad fordelene mere specifikt har været, kan artiklerne i Nature ikke med sikkerhed sige. Men forskerne fremhæver den såkaldte zoonose-hypotese, der i grove træk ser således ud:

Yamnaya'erne holdt kvæg og får – og var dermed også udsat for en række infektionssygdomme samt for zoonoser, som er sygdomme overført fra dyr til mennesker. Måske opstod risikogenerne blandt yamnaya'erne tilbage i stenalderen, fordi disse genetiske varianter efter al sandsynlighed beskyttede mod visse zoonoser og infektionssygdomme. Hvilket igen betød, at de mennesker, som havde disse genetiske varianter, havde en større chance for at overleve og kunne føre slægten videre.

Den viden om MS, som sygdomsanalyserne af de gamle knogler og tænder har tilvejebragt, "rummer en helt egen skønhed", mener William Barrie, evolutionsbiolog, postdoc ved det britiske University of Cambridge – og ekspert i sygdomsanalyser af urgammelt DNA. Han har været med til at lave mange af de sygdomsanalyser af det arkæologiske DNA fra det eurasiske område, som indgår i de fire forskningsartikler i Nature, og han er blandt førsteforfatterne af 'Elevated Genetic Risk...'.

"Ved at vise, hvordan naturlig selektion i stenalderen i dag præger menneskers risiko for at udvikle en bestemt sygdom, bliver fortiden og vores tid og levevis kædet meget tæt sammen. Desuden er MS-artiklen efter min opfattelse et fint eksempel på de spændende resultater der kan skabes, når forskellige discipliner som fx DNA-forskning og arkæologi slår deres kræfter sammen" siger William Barrie.

MS var den første sygdom, William Barrie og hans kolleger kiggede efter i det gamle materiale, men det vil med stor sandsynlighed være muligt at foretage lignende undersøgelser i forbindelse med en række andre sygdomme, vurderer han: "Forudsætningen er, at vi kan holde det gamle DNA op mod såkaldte GWAS-studier, hvor man ved DNA-analyser af nulevende mennesker kan identificere genetiske risikovarianter, som kan associeres med den pågældende sygdom. For hvis vi kan genfinde de moderne risikovarianter for sygdommen i det gamle materiale, bliver det muligt at følge sygdommens udvikling bagud i tid".

MS-historien er hen ad vejen kommet til at fungere som 'proof of concept' ved at vise, at datasættet med de urgamle humane DNA-profiler i kombination med analyser af nutidigt DNA og input fra en række andre



forskningsfelter rent faktisk fungerer som et videnskabeligt præcisionsværktøj, der kan levere ny viden om bl.a. sygdomme.

### **NYT SYN PÅ MS**

Den nye viden om genetiske forhold bag MS er med til at afmystificere sygdommen, og det er en meget vigtig pointe, fremhæver Lars Fugger, en sidsteforfatterne bag 'Elevated Genetic Risk...':

"Det er meget vigtigt både set fra patientside og fra lægeside. Det betyder nemlig, at man må forlade en traditionel opfattelse af MS, der definerer sygdommen i relation til de funktionsnedsættelser, den giver – og i stedet forstå og prøve at behandle MS som det, den i virkeligheden er: Resultatet af en genetisk tilpasning til visse miljøbetingelser, der fandt sted på et tidspunkt helt tilbage i stenalderen og er blevet hængende i vores arvemasse – selv om miljøbetingelserne har ændret sig meget fra dengang til i dag", siger Lars Fugger.

Han er professor og overlæge ved det britiske Oxford University Hospital, og han har i over 30 år forsket i MS og behandlet patienter med immunsydomme.

Der er til dato kortlagt 233 MS-genvarianter. Om de tilbage i stenalderen – ud over at yde den beskyttelse mod zoonoser og visse infektionssygdomme, zoonose-hypotesen taler om - også havde negative konsekvenser i form af fx MS, kan 'Elevated Genetic Risk...' ikke med sikkerhed udtale sig om. Men umiddelbart er der ikke noget, der tyder på, at disse genetiske varianter var en ulempe på det tidspunkt, fortæller Lars Fugger:

"I dag er situationen en anden - for de sygdomme, disse varianter i sin tid beskyttede mod, er ikke længere det store og meget alvorlige problem, de var dengang. I den mellemliggende tid har vi nemlig udviklet et supereffektivt immunsystem mod disse sygdomme – og vi har antibiotika og en langt, langt højere hygiejnisk standard, end man havde for mange tusinde år siden. Derfor kan man sige, at risikogenerne i forhold til deres oprindelige biologiske rationale er 'fejlcastede' i dag. Men fordi de er evolutionært udviklede, er de stærke, og derfor er de blevet hængende i vores arvemasse".

Videnskaben har indtil videre "kun en ufuldstændig forståelse af, hvorfor mennesker får MS", siger Astrid Iversen.

Hun er professor i virologi og immunologi ved det britiske University of Oxford, og en anden af sidsteforfatterne bag 'Elevated Genetic Risk...'. Hun arbejder bl.a. med de evolutionsprocesser, der handler om udvikling af menneskets immunsystem som svar på udfordringer fra patogener, dvs. sygdomsfremkaldende mikroorganismer og virus. På basis af arkæologisk DNA forsker hun også i hvordan patogener – i samspil med miljø- og livsstilsfaktorer – helt siden sidste istid har formet nulevende menneskers immunsystem og genetiske disposition for at udvikle visse sygdomme. Fx autoimmune sygdomme, der har været i stigning i løbet af de sidste 50 år, hvilket også gælder MS.



”Den selektionsproces, som har at gøre med menneskets immunsystem, foregår løbende - den er også i gang lige nu”, siger professor Astrid Iversen:

”De personer, der har de genvarianter, som gør dem i stand til at bekæmpe den kombination af infektionssygdomme, de møder i livet, vil få børn – som fører deres genvarianter videre. Derfor er immunsystemet hos alle nulevende mennesker genetisk set også produktet af selektionsprocesser, som vores forfædre har gennemlevet. Men fordi vi i dag lever på en helt anden måde, end vores forfædre gjorde – bl.a. når det gælder hygiejne, kost og adgangen til vacciner – kan vi som følge af vores evolutionshistorie faktisk på nogle punkter være mere udsatte for at udvikle visse sygdomme, end vores forfædre var, fx visse autoimmune sygdomme som MS. Det ser ud til, at det nogle gange kan være sådan, at efterkommere af mennesker, der i sin tid var fantastisk gode til at overleve infektioner, i dag kan have øget risiko for at udvikle bl.a. MS”, siger Astrid Iversen.

Den nye viden om MS rummer også spændende perspektiver i forhold til behandling, siger professor Lars Fugger: ”MS er en autoimmun sygdom, og meget af den medicin, vi i dag bruger i behandlingen af MS, retter sig mod immunsystemet. Det er der en risiko ved, fordi vi kan komme til at slå immunsystemet så hårdt ned, at resultatet bliver infektioner. Det, der er brug for, er en tilgang, hvor vi ved flere studier af den genetiske baggrund for MS gradvist lærer at re-kalibrere immunsystemet hos patienterne. Så deres immunsystem kan spille en aktiv rolle, når det gælder om at holde sygdommen bedst muligt nede”.

”Det er ikke noget, der er lige om hjørnet – men det er den vej, vi rent forskningsmæssigt må prøve at gå”, siger Lars Fugger.

- SLUT -

## KONTAKT

### *Forskerkontakt:*

Postdoctoral researcher William Barrie, University of Cambridge, UK: [wb275@cam.ac.uk](mailto:wb275@cam.ac.uk)

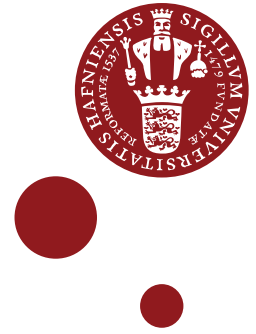
Prof. Astrid Iversen, University of Oxford, UK: [astrid.iversen@ndcn.ox.ac.uk](mailto:astrid.iversen@ndcn.ox.ac.uk)

Prof. Lars Fugger, Københavns Universitet, Danmark og University of Oxford, UK: [lars.fugger@ndcn.ox.ac.uk](mailto:lars.fugger@ndcn.ox.ac.uk)

### *Mediekontakt:*

Anna Razeto Richter, Academic Executive Assistant, Globe Institute, Lundbeck Foundation GeoGenetics Centre, Københavns Universitet, Danmark: [anna.razeto@sund.ku.dk](mailto:anna.razeto@sund.ku.dk), +45 23 68 03 97

UNIVERSITY OF COPENHAGEN  
GLOBE INSTITUTE



**LINK TIL ARTIKEL I NATURE**

Elevated genetic risk for multiple sclerosis emerged in steppe pastoralist populations:

<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06618-z>