

Genetik. En stor dansk familie er ramt af en arvelig demenssygdom. Den rammer, mens man endnu kun er midaldrende, og der findes hverken behandling eller helbredelse. Forskerne har fundet den ansvarlige genetiske fejl, så familiemedlemmerne kan få en viden, om de går fri eller bliver demente. Men til hvilken nytte? Velkommen til den moderne genetiks dilemmaer.

AT LONE FRANK

FORMENTLIG begynder det hele med Johanne. Det er 1932, og den midaldrende håndmandskone går ligesom og bliver søn. Hun er selvfulgældig, ikke helt ung kærester, men 56 år, jo heller ikke ligefrem gammel, så det er underligt med det. Først er hun borte ikke helt selv, men efterhånden begynder det at gå sejt ned ad bakke med åndsvækkelse, snart kan hun hverken tale eller passe sig selv. Johanne dør som en slyngge af sig selv eller nogle år.

Længt senere, i 1985, får psykiater Susanne Gydesen i København en pludselig henvendelse. I Københavns By, hvor hun arbejder, er en mand indlagt med alvorlig demens. Han er godt på vej til at miste talsproget og ligger efterhånden borte hen i sin seng. Nu spørger kongen forsker og Gydesen om kan finde ud af, om det er noget arveligt. Der er nemlig påfaldende mange i hendes mandt vil forenede familie, som har fejlet det samme.

Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten.

Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten.

Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten.

Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten.

Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten.

Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten.

Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten. Her bryder historien faktisk mange årtiers tærvædet i slægten.

SKÆBNE

Forskernes opgave er i første omgang at kortlægge arvegangen. Susanne Gydesen kontakter lektor Sven Asger Sørensen, den daværende chef for Arvgenetisk Institut på Københavns Universitet, og sammen får de nu igennem til en gruppe familiemedlemmer, som indvilliger i at foretage sygestudier og foretage de syge gennem generationer.

Der er ikke bare tale om forskning, men om kendskab søger. Memneker, som måske får at vide, at de selv bærer en utrygghed og ubehagelig sygdom og måske endda har givet den videre til deres børn. Det handler om skæbne, og man går frem med takt. Man kan høre frem høre det på forskerne. Næst de i dag taler om del mangedrags forskningsprojekt, er det med dempet stemme og velovervejede ord.

Der er ikke noget, man bare sender et brev ud om, siger Gade. "Der er nogle helt klare regler for hvordan man opfører sig, og blandt andet henvender vi os aldrig direkte til journalen, uden at de selv har givet udtryk for, at de ønsker at være med. Det er op til familiemedlemmerne selv at henvende sig til hinanden og derefter til os."

Med de frivillige informationer konstruerer arvebølggerne et stamtavle, som går tre generationer tilbage og peger på Johanne. Hun var det sandsynlige ophav til den genetiske defekt, som ligger bag, og man kan se, at hun gav defekten videre til ti af sine tolv børn. Af de 60 børn, som er blevet vokset med i 1980'erne kan man regne ud, at de 58 går rundt med risiko for at udvikle sygdommen.

Stamtavlen fortæller, at sygdommen er dominant, fortæller Gade. "Det er tilstrækkeligt at få det defekte gen i en enkelt dosis fra enten far eller mor."

I slægsten



Det er, hvad man indtil videre kan tilbyde familien. Risikobergning. Man kan fortælle børn af syge, at de selv har halvtræds procent risiko for at blive ramt, og at risikoen for, at de har givet sygdomsgenet videre til deres egne børn er femogtyve procent.

Længere kommer man ikke. Molekylærbiologien har endnu ikke udviklet sig på en industriel skala, og man kan ikke regne med at identificere det defekte gen. Til gengæld kaster man sig over at beskrive sygdommen og finde ud af, hvad for en slags demens der er tale om.

Neurologerne står straks en streg over. Alzheimer's - det passer ikke med symtomerne. Obluktion af tre af de påvirkede patienters hjerne viser også, at de karakteristiske Alzheimer's plakker, små ophængende kugler af protein, ikke findes. Sandtlig udelukkes et par andre kendte demenser, som ikke passer med billedet.

Man konkluderer til gengæld, at der er tale om en demens, som rammer hjernens parde- og tindingstyper, og som først og fremmest gør indtog i selve personligheden. Der sker forandringer, og de kommer svingende, fortæller Hans, som blandt andet har oplevet sin møster blive syg.

Du ser nogle tegn, men ved ikke rigtig, og det måske bare er en depression eller overgangsalder eller skam noget. Og de mener aldrig selv, at de er syge."

Forbøbet og de første tegn varierer meget, fortæller Anders Gade, men slutningen er givet.

I den tidlige fase bliver mange passive og apatiske. Sandtlig synger den sociale demnachat, og den ramte bliver ting, som virker underlige i situationen. I familien siger man, at de skræmmer. De griner lidt for højt ad noget, der ikke er morsomt. Nogle pårørende har fortalt sig ved handlinger, som er senere eller upassende og ligner tvangshandlinger. Den syge går måske raslende rundt i en cirkel eller tager en bestemt gatur om og om igen. For andre er det mest tydelige, at de holder op med at passe deres pligter. Alle ramtes på sproget. Der kan komme en kort fase, hvor de taler mere end normalt, og derefter taler de mindre og meget kortfattet, og hver måske sproglige fejl. Efter 6-8 år ligger de hen på et plejehjem, og både sprøg og bevaagelse er væk. I gennemsnit overlever de ni år efter, at sygdommen er brudt ud."

Genfejl

Omkring 1990 tager forskningen en afgørende drejning. Den engelske forsker John Hardy får øje på en af Susanne Gydesens videnskabelige artikler om den danske familie, og han foreslår kollegerne i København at samarbejde. Teknologien har nemlig udviklet sig og åbnet muligheden for at sætte fingeren på den skæbningsvante genfejl.

Pludselig er den danske familie en vigtig brik i en internationalt tætsammenhængt om i verden står neurologer på spring for at undersøge det, de kalder familiær non-sporidisk demens. En rodkasse af arvelige demenssygdomme, som ingen kender årsagerne til. Den danske familie er så stor og har så mange syge, at den kan blive forskernes hidtil bedste rejseskab.

Efter forhandlinger frem og tilbage og samarbejde med de familiemedlemmer, som er involveret i forskningsprojektet, får engelskerne blodprover fra mere end 70 tilfælde i de første år gåt tiden med at undersøge en række kendte genfejl, og man ved nu, at der er tale om noget ulændt. I 1995 kommer man et skridt videre, da gruppen finder frem til, at den danske families særlige defekt er lokaliseret på kromosom 3. Med dette gennemrind får familiestygdommen sit helt eget navn - frontotemporal demens 3 eller FTDS hedder den fra nu af.

Og der stod projektet så stille i lang tid, fortæller neurolog Peter Johannsen, som har været med i projektgruppen siden 1996.

Problemet var, at det efterlyste gen lå inden omkring den centrale del af kromosomet, og her er der ikke ret mange genetiske markører at gå efter. Derudover gik det lang tid med at efterforske en forkort hypotese, som viste sig ikke at holde."

ILLUSTRATION: GITTE SØV

I slægten

FORTSAT FRA FORSIDEN

I 2000 bliver den menneskelige arvmasse kortlagt med internationalt samarbejde, og arbejdet bliver lettere. Det viser sig, at der ligger nogle hundrede gener i det område, forskerne har med at gøre, og i det engelske laboratoriet udvælger man de mest sandsynlige kandidater og ansætter en fildtstemedarbejder til at undersøge dem en efter en i blodprøver fra samtlige familiemedlemmer.

Vegen frem er nu åben, og hjemme i Danmark bliver der arrangeret stormøde mellem familien og de danske forskere. Der rækker hundrede familiemedlemmer op på Borbjerg Mølle, hvor de bruger fire dage på at afgive blodprøver, gennemgå neuropsykologiske undersøgelser og sætte information om, hvad der foregår i laboratorierne, og hvad udslignerne er.

Familien

»Jeg ville med selv om mine forældre for længe havde trukket sig ud af det hele,« fortæller oldedatteren Hans.

»De ville ikke vide noget, bare have sygdommen på afstand. Men hvis man lukker øjnene, sker der aldrig noget, og jeg så nogle muligheder for at gøre noget. Jeg ved godt, at der ikke bliver nogen behandling for mig eller mine børn for den sags skyld. Men måske kan der udvikles noget for generationen efter dem.«

I England får de igen blod, i flere år undersøges de gener på samlebånd, og endelig er der bud. Den unge ph.d.-studerende Gaila Shabinski finder frem til, at ondets rod er en mutation i et gen, der går under navnet *CHMP2B*.

Johannes efterhånden store familie får besked om fundet: lige før sankthans i år, og resten af verden hører om det i august i form af en artikel i det prestigefyldte *Nature Genetics*. Konklusionen virker næsten overvældende i al sin tykke enkelthed. De mange få arbejdsviser, at det som ubehørligt har nedbrudt menneske efter menneske i generation efter generation, er en punktmutation. Det er ændringen af en enkelt byggesten ud af genetis flere tusinde.

»Vi ved ikke, hvad det er, der sker, og hvorfor det først slår igennem senere i livet. Men vi formoder, det handler om en opbobling af proteiner inde i hjernecellerne,« siger neurolog Jørgen Nielsen fra Hukommelsesklinikken på Rigshospitalet.

Genet *CHMP2B* koder nemlig for et protein, som er med til at kontrollere og regulere det intrikate transportsystem, som sørger for at flytte proteiner rundt inde i hjernecellerne. Og foreløbige eksperimenter med cellekultur tyder på, at mutationen giver nogle fejltransporter.

»Lige i disse dage vent vi på at se, om prøver fra obducerede patienters hjerne viser samme forandringer, som cellekulturerne. Og englanderne skal arbejde videre med at opklare de bagvedliggende mekanismer.

Indsigt i mekanismer er vejen mod eventuel behandling, og noget af det mest interessante er, at den genetisk formentlig kan sige noget om de biologiske mekanismer, ikke bare i kronotemporal sygdommen, men i en hel række neurodegenerative sygdomme. Arvelig spasticitet, Alzheimers og visse typer delirium, der rammer bevægelsesapparatet. Så hele dette tyve år lange projekt ender altså med at have betydning langt ud over den danske familie,« siger neurolog Jørgen Nielsen.

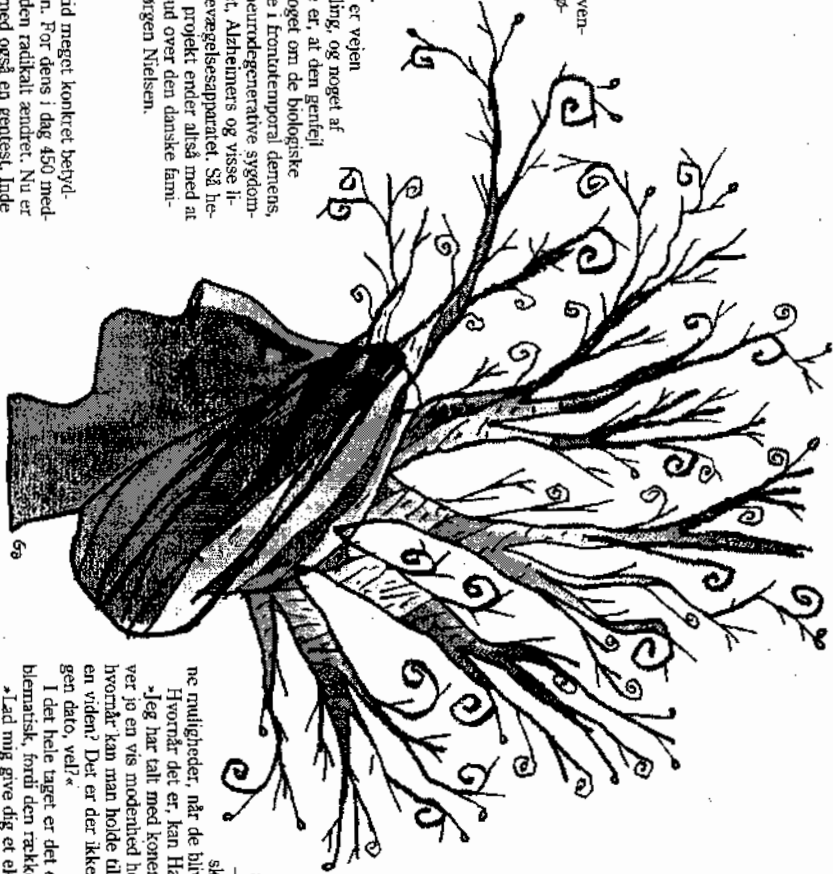
Svaret

Projektet har imidlertid meget konkret betydning for netop familien. For dens i dag 450 medlemmer er virkeligheden radikalt ændret. Nu er der en genfeji og dermed også en genetisk lade på Hukommelsesklinikken står Jørgen Nielsen til rådighed med genetisk rådgivning - han har også en PCR-maskine, som i løbet af nogle timer kan afdække, hvorvidt et menneske er dømt til tidlig demens eller går fra.

»Rådning er der ti, som har meldt sig med interesse for testen,« siger Nielsen. »De får en grundig rådgivning og derpå tite ugers obligatorisk tidsoplysning. Hvis de vil, kan de så få taget en blodprøve hos deres egen læge, som sender den videre til os. Endnu er der fire, som har fået taget blodprøven, og når de kommer herind, spørger vi dem endnu en gang, om de vil kende svaret. Jeg tror, det kommer til at gå som med familier med den uheldige Huntingtons Chorea. Over fire procent af dem, der har tænkt sig, er det mindre end tyve procent, som faktisk møder op og får et svar.«

Hans er på vej til Rigshospitalet. Hans mor står er allerede syge, han ved ikke, om hans mor også bliver det, og selv er han efterhånden nået op midt i fyrtårnet.

»Jeg hørte første gang om denne her skæbne-svære familie sygdom tilbage i 70'erne, men som færdiglav tænker man ikke over det som noget, der kan ramme én selv. Det er noget, der rammer omkring de halvtreds, og halvtreds-årig er jo rene odglinge for en knægt. Faktisk har jeg oplevet, at det for alvor rykker tæt på.



TÆNING, GILTE SNOW

69

»Jeg er ikke i tvivl om, at jeg vil vide det. Jeg kan ikke gøre re noget ved det, hvis jeg bærer på genfejen, men jeg kan få vished, sikker viden.»

»Jeg er ikke i tvivl om, at jeg vil vide det. Jeg kan ikke gøre re noget ved det, hvis jeg bærer på genfejen, men jeg kan få vished, sikker viden. Alternativer er at gå og vente i enig usikkerhed. Jeg ønsker, den test at hensyn til børnene - hvis jeg er bærer, skal de kende deres egne muligheder, når de bliver gamle nok.«

Hvorfor det er, kan Hans ikke svare på. »Jeg har talt med kom en del, og det kræver jo en vis modenhed hos børnene. Men ja, hvorfor kan man holde til at få serret sådan en viden? Det er der ikke nogen regler for, ingen dato, vel?«

Muligheden for selv at blive ramt er én ting - hvis det er sådan, er der bare ikke noget at gøre ved det. Men tanken om, at man kan give det videre, er sken. Absolut det værste...

Ikke når nogle, man kender, bliver syge, men når man selv får børn. Så er det med et slag noget helt andet. Muligheden for selv at blive ramt er én ting - hvis det er sådan, er der bare ikke noget at gøre ved det - men tanken om, at man kan give det videre, er sken. Absolut det værste...

Hans har børn i puberteten, og de ved ikke rigtig noget om sygdommen, indtænker han, men det kommer de til, hvis deres far testes positivt.

De ufødte

Næste generation står med en helt anden mulighed. Hans' og Mettes børn, som er i alderen ni til fjorten, har til sin tid en mulighed, ingen har haft før dem. De kan hugges arvens lange ubrydelige kæde over. Med fosterdiagnostik kan de få genstestet deres ufødte børn og vælge kun at føde de »lykkelige«.

»Det er jo også derfor, jeg mener, at vi i min generation ikke må blive ved at lukke øjnene, men skal have det frem i lyset,« mener Hans. »Uha,« siger Mette. »Det med fosterdiagnostik er vanskelligt. Jeg har tænkt meget over det og ved med mig selv, at jeg aldrig nogensinde ville kunne trævæge et barn, som jeg vidste ville være rask i måske 50 eller 60 år. Så kan jeg råde mine egne børn til det?«

De to oldedatter repræsenterer forskellige holdninger til sikker viden. Og de lever med usikkerheden på forskellige måder. Hans minder, at man i hans generation er familierne gået og holder sig med behandlen og kigger efter tegn på, at sygdommen bryder ud. Læser holder Hans øje med sin mor.

»Det er vel meget naturligt, men man bliver nok også lidt overvåret, som ser symptomer, hvor det slet ikke er nogen.«

I Mettes nærmeste familie har man udtrykkeligt en vis gæghenhed.

Hvis jeg bærer et eller andet trosset, kan de finde på at sige til mig, at sygdommen da vist allerede er begyndt. Og selv kan jeg gå og grine ad min mor en gang imellem. Det er en måde at overleve på - det er bedre at grine end at græde.«

Nævnterne Johannes, Hans og Mette er oplyste af hensyn til familien. Personernes virkelige navne er redaktionens beklend.