

## Genetiske årsager til læbe-gane-spalte

Læge, ph.d. stud. Dorthe Grosen

Professor, dr.med. Kaare Christensen

Center for Forebyggelse af Medfødte Misdannelser

Vi har i Danmark en årelang god tradition for forskning i både de miljømæssige og de genetiske faktorerens betydning for udviklingen af læbegane spalte. Som omtalt flere gange i LLG-Bladet, er formålet med at identificere gener af betydning for udviklingen af læbegane spalte IKKE at sortere læbe-gane-spalte-børnene fra under graviditeten, men derimod at forstå de biologiske mekanismer ved læbegane spalte, således at vi forhåbentlig i fremtiden kan ændre de miljømæssige årsager og derved kompensere for den øgede genetiske modtagelighed<sup>1,2</sup>.

Al forskningen tyder på, at der IKKE findes "ét læbe-ganespalte gen" (kun for meget sjældne syndromer kan dette forekomme). Derimod er det sandsynligt, at det er en lang række genetiske og miljømæssige faktorer, der i et samspil, kan øge eller mindske risikoen for læbe-ganespalte en lille smule. Resultaterne tyder endvidere på, at de mange genetiske faktorer tilsammen spiller den største rolle. Mennesker har mere end 25.000 gener og de fleste gener har mange variationer, så forskning i genetiske faktorerens betydning har været svær og dyr. Det har betydet, at der kun er sket få gennembrud i forståelsen af årsagerne til læbe-ganespalte.

Det har været en stor udfordring at lede efter generne et efter et, og det har mest af alt har mindet om jagten på nålen i høstakken. Med udviklingen af mere moderne teknikker, er det blevet muligt at undersøge flere gener af gangen, hvilket har medvirket til, at de sidste års forskning indenfor læbe-gane-spalte området, har resulteret i flere opdagelser (som omtalt tidligere i LLG-Bladet)<sup>3-5</sup>. Vores danske undersøgelse af børn født med læbe-gane spalte siden 1981 har været et vigtigt bidrag til disse forskningsresultater<sup>6</sup>.

Vi har nu fået mulighed for at forbedre undersøgelsen betragteligt, således at det fremover er muligt at undersøge mange tusinde genvarianter af gangen. Det kan få stor og måske afgørende betydning for forskning i genetiske årsager til læbegane spalte, men det kræver et samarbejde mellem flere forsker grupper, på tværs af landegrænser og en omfattende økonomisk støtte, som søges opnået i det amerikanske officielle forskningsagentur, "National Institute of Public Health".

Alle prøver vil fortsat blive behandlet anonymt i et sådant samarbejde, så principielt gør vi det samme som tidligere, men i en meget større skala, og med forhåbninger om at vi kan identificere flere gener af betydning for udviklingen af læbe-gane-spalte. Det nye er, at betingelsen for at få

undersøgt de mange prøver for tusinde at genvarianter er, at man er indstillet på at andre forskergrupper også kan få adgang til data, naturligvis fortsat i anonym form, da det er usandsynligt at én gruppe alene kan analysere den enorme datamængde det vil dreje sig om.

Vi ønsker at benytte os af denne mulighed på de prøver vi allerede har indsamlet fra børn født med læbe-gane-spalte siden 1981, men også på fremtidige prøver, som vi siden hen påtænker at indsamle.

Vi har søgt og fået tilladelse til at udveksle DNA prøverne med andre forskergrupper fra Den Videnskabetiske Komité og Datatilsynet, men vi vil via dette indlæg sikre os at LLG-Bladets læsere er informerede. Samme information er tilgængelig på hjemmesiden for ”Center for Forebyggelse af Medfødte Misdannelser”<sup>5</sup>.

Dette nye samarbejde vil på ingen måde få betydning for de enkelte deltagere, og hvis man ikke ønsker at deltage i en sådan international undersøgelse, kan man til en hver tid trække sine prøver tilbage og udgå af undersøgelsen.

Fra vores side er håbet at vi kan medvirke til at identificere genetiske faktorer, der øger risikoen for læbe-gane-spalte, og hvis vi kan forstå, hvad disse gener laver, har vi måske mulighed for at påvirke disse geners virkning ved hjælp af nogle ‘miljømæssige’ tiltag.

#### Reference List

- (1) Christensen K. Ny genvariant af betydning for læbe-ganespalte. *LLG-Bladet*. 2004;4.
- (2) Christensen K. Ny undersøgelse af familier med læbe-ganespaltebørn født i 1990-2002. *LLG-Bladet*. 2003;3.
- (3) Warrington A, Vieira AR, Christensen K et al. Genetic evidence for the role of loci at 19q13 in cleft lip and palate. *J Med Genet*. 2006;43(6):e26.
- (4) Avila JR, Jezewski PA, Vieira AR et al. PVRL1 variants contribute to non-syndromic cleft lip and palate in multiple populations. *Am J Med Genet A*. 2006;140(23):2562-2570.

- (5) Center for Forebyggelse af Medfødte Misdannelser. February 20, 2007. Available at:  
<http://www.sdu.dk/health/IPH/epidem/cfmm/>.
- (6) Shi M, Christensen K, Weinberg CR et al. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *Am J Hum Genet.* 2007;80(1):76-90.