

## Information avseende rökning, snus och nikotin vid MS

---

### **Bakgrund**

MS tillhör gruppen organspecifika inflammatoriska sjukdomar som alla har en komplex etiologi. Det vill säga, en rad olika faktorer bidrar eller samverkar till att utlösa sjukdomen och påverkar även dess förlopp. Det finns mycket solida evidens för att normala varianter av gener, nästan alltid med immunologisk/inflammatorisk funktion medverkar. Vidare har man på senare år kunnat fastställa association till en rad livsstils/omgivningsfaktorer, bland annat rökning och snusbruk som diskuteras i detta dokument. Här diskuteras också en del av genetikerna vid MS eftersom livsstils/omgivningsfaktorer kan samverka med genvarianter för sjukdomen och ge förstärkningseffekter.

### **Genetik**

Vad gäller genetiska varianter (alleler), så är gener i det så kallade HLA komplexet viktigast. HLA klass II genvarianten med beteckningen DRB1\*15:01 ger en cirka trefaldig riskökning för MS (IMSGC, 2011). Ofta används begreppet Odds ratio (OR) som alltså är ~3. Denna gen kodar för klass II molekyler på antigenpresenterande celler. Korta peptider av antigen presenteras för CD4+ T celler som känner igen peptid-HLA molekylen och sedan aktiveras. En central teori vid MS är att HLA DRB1\*15:01 molekylen preferentiellt binder peptider som kan aktivera T celler med specificitet för nervvävnadsantigen, och härmed ge autoimmunitet med angrepp på centrala nervsystemet (CNS). Ytterligare en gen i HLA komplexet har starka effekter, HLA A02, som är en klass I gen har en protektiv effekt med ett OR~0,6. Denna gen kodar för klass I molekyler som presenterar antigen för CD8+ T celler. Det är oklart vad skyddseffekten beror på. En möjlighet är att just denna variant tillåter aktivering av CD8+ celler med immundämpande funktion.

### **Tobak**

Rökning har tidigare i en rad mindre studier genom åren visat en riskökning för MS med ORs omkring 1.5- 2 (för referenser se Hedström et al, 2009). I samma arbete studerades associationen till rökning i ett stort Svenskt fall-kontroll material inom ramen för det så kallade EIMS projektet (epidemiological investigations of MS). Via ett extensivt frågeformulär som inkluderade rökning och snusvanor erhöles data från nyinsjuknade personer med MS och kontroller populationsbaserat och matchat för ålder, kön och boendeort. Aktuell rökning gav ett OR om ca 1.5 för både män och kvinnor. Vidare påvisades en dos-effekt; långvarig och mer intensivt rökande (många s.k. pack-years) gav ett OR~2. Den risk-ökande effekten av rökning kvarstod 5 år eller mer efter rökstopp.

Även passiv rökning ökar risk för MS med ett OR~1,3, och vid långvarig exponering OR som vid aktiv rökning~1.6.

Ytterligare en Svensk fall-kontrollstudie finns tillgänglig, där prevalenta fall inom MS registret, samt matchade kontroller svarat på bland annat rök och snusvanor, GEMS (Genes and environment in MS). Sammanlagt med EIMS finns nu data på ca 8000 personer med MS och än fler kontroller. Den statistiska signifikansen för rök effekten är mycket god ( $p < 10^{-32}$ ) (Hedström et al opublicerade data). Vidare finns data från biobanksmaterial med sera samlade långt före MS debut där man mätt cotinin med risk ökande effekt med OR~2 (Sundström et al 2008)

Snusvanor har också undersökts (Hedström et al, 2009 och 2012). Intressant nog minskar snusbruk risken för MS, och på ett dos-beroende sätt. Långvarig hög snusförbrukning gav ett OR~0.5, måttligt snusbruk OR~0.7. Vidare hos blandbrukare minskade snusbruk risken för rökningssociationen till MS. Ännu finns inte data vad gäller rena nikotinersättningsprodukter som tuggummi, plåster etc.

Sammantaget tyder dessa data på att det inte är tobaken eller nikotinet i sig själv som ger ökad MS risk, utan att det istället är själva rökirritationen i lungan som är viktig. Man kan också spekulera om andra former av luftvägsirritation via t.ex luftföroreningar, eller yrkesmässig exponering skulle kunna medverka. Från andra studier vet man att rökningen ger en proinflammatorisk miljö i lungan. Vidare kan rökningen ge upphov till posttranslationell modifiering av autoantigen som gör att den immunologiska toleransen mot kroppsegna molekyler lättare bryts. Högintressant för hela detta koncept är en nyligen publicerad experimentell artikel på en försöksdjursmodell för MS, där encefalitogena T celler dels kan finnas vilande under lång tid i lungan och aktiveras till attack mot nervsystemet efter irritation i luftvägarna, dels att de i lungan antar en migratorisk fenotyp som tillåter deras vidare färd och inträngande i CNS.

Det är oklart varför snus minskar risk. Snus innehåller hundratals komponenter, men den viktigaste är kanske nikotin. Nikotin dämpar inflammatoriska celler via nikotinreceptorer de har på sin yta.

Rökning verkar inte endast påverka risk för MS, men även dess förlopp. Det finns nu studier som visar att rökande personer med MS har fler lesioner i CNS mätt med magnetkamera, samt att de tidigare går in i sekundär progressiv fas (Sundström et al 2008).

### **Interaktion med MS riskgener.**

Medan rökning och den sammantagna effekten av HLA riskgener var och en för sig har modesta effekter på MS risk, så kan den kombinerade effekten bli dramatiskt högre än en ren sammanläggning av riskerna. Det visar sig att rökning i kombination med bärarskap av HLA DRB1\*15:01 och avsaknad av den protektiva HLA A02 hos skandinaver ger ett OR~20. Populärt översatt, en riskökning om 2000 %. Liknande siffror finns för reumatism, men då i kombination med en annan klass II allel; HLA DRB1\*04. Vilken HLA variant man bär kan alltså medverka till att avgöra vilket organ som ska drabbas. Fynden talar starkt för att rök-effekten i lungan har med antigenpresentation att göra eftersom HLA varianterna är de enda som kan diskriminera mellan bindning av olika autoantigena peptider.

### **Teoretiska och praktiska implikationer**

1. Lungan blir ett intressant organ att studera. Kan man t.ex finna de sjukdomsdrivande immunkompetenta cellerna via studier av bronksköljvätska?
2. Det finns mycket god grund för att tillråda personer med MS att sluta röka, och om de inte klarar att bli av med nikotinberoendet är snus, men kanske framförallt rena nikotinpreparat att tillråda.
3. Föräldrar med MS frågar ofta hur man ska undvika att deras barn får MS. Med den ökade ärftliga risken för MS (se HLA diskussion ovan) är det särskilt angeläget att de inte börjar röka.

## Referenser

Hedström A, Bäärnhielm M, Wallström E, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Nicotine increases the risk of Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2009; 73: 696-701

Hedström A, Hillert J, Olsson, Alfredsson L. Nicotine might have a preventive effect in the etiology of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *in press*

IMSGC. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-9

Sundstrom P, Nystrom L. Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:1031-1035

Sundstrom P, Nystrom L, Hallmans G. Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008;15:579-583

*SMSS 130105*