

Dyslexi och genforskning

Juha Kere

Artikel ur
Svenska Dyslexiföreningens och
Svenska Dyslexistiftelsens tidskrift

Dyslexi –
aktuellt om läs- och skrivsvårigheter
Nr3/2007

Dyslexi och genforskning

Juha Kere, Professor i molekylär genetik, Karolinska Institutet, Institutionen för biovetenskaper och näringslära, Huddinge sjukhus

Det är inte bara förbättrad medvetenhet om dyslexi som ett viktigt problem och nya pedagogiska metoder, utan även genforskningen som har tagit stora framsteg under de senaste åren. Den första genen som visar sig ha samband med risk för att utveckla dyslexi publicerades 2003. Nu anser man att man funnit ytterligare sex gener som har associerats med dyslexi. De första identifierade generna har även pekat på hjärnans grundläggande utvecklingsmekanismer. Ett stort projekt som syftar till att systematiskt söla genom hela arvsmassan för att identifiera ytterligare dyslexigener är på gång i form av ett europeiskt samarbetsprojekt. Förklaringen av biokemiska mekanismer bakom dyslexins uppkomst är inom räckhåll. Nu frågar man sig också hur dessa fynd och tolkningar påverkar det dagliga livet i skolvärlden? Det går inte för tillfället att använda gentester som diagnostisk hjälp vid dyslexi, och ännu mindre går det att använda gentestning i förebyggande syfte. Det är helt fel att tänka att med den genetiska förklaringen försvinner skolans eller föräldrarnas ansvar. Skolan borde tvärtom ta dyslexi mera på allvar som ett viktigt biologiskt fenomen som måste diagnostiseras så tidigt som möjligt och åtgärdas ordentligt. Det är inte etiskt försvarbart att låta barn gå odiagnosticerade utan hjälp, och sedan se deras problem så småningom växa och kompliceras, menar artikelförfattaren.

Det har sedan länge varit klart både på grund av erfarenhet och vetenskapliga bevis att dyslexi ofta förekommer i samma familj och är starkt ärftligt. Grundläggande studier baserade på tvillingar har t.ex. estimerat att klart mer än hälften av dyslexins uppkomst har genetisk grund. Tvillingstudier kan dock inte peka på enstaka gener. Därför har man från 1990-talet utfört så kallade genetiska kopplingsstudier, som är en typ av genkartläggningsstudier. Dessa studier har lett till att idag anses nio specifika kromosomområden, genlokus, innehålla gener som påverkar dyslexins uppkomst. Dessa nio kromosomområden har fått namn DYX1-DYX9 i turordning enligt publikationer. Det första dyslexilokuset, DYX1, kartlades på 1990-talet och nya kan alltjämt identifieras (sannolikt efter att resultaten av det omfattande europeiska samarbetsprojektet, NEURODYS, blir färdiga).

Tabell 1 (nästa sida) listar för tillfället bekräftade nio dyslexilokus. Varje DYX-lokus är fortfarande stort jämfört med genernas storlek — det finns alltså tiotals om inte hundratals gener i varje lokus. Tekniska möjligheter att hitta vilken gen som är den viktiga i varje lokus blev betydligt bättre när det stora genomprojektet, det s.k. HUGO-projektet, producerade stora mängder av grundinformation om människans genomstruktur, sist och slutligen hela DNA-sekvensen. Vår forskningsgrupp använde denna information i analys av en ovanlig familj med en ärftlig kromosomavvikelse och dyslexi i samtliga bärare av avvikelsen. Vi identifierade en då okänd gen som ficknamnet DYX1C1 (för DYX1-lokus kandidatgen nummer 1). Även om denna gen inte tycks vara viktig i de flesta familjer med dyslexi, har funktionella studier pekat på ytterst viktiga och grundläggande mekanismer i hjärnans fostertida utveckling, som drabbas om DYX1C1-genen inte fungerar alls. Möss med en avstängd DYX1C1-gen visar nedsatt förmåga för inlärning i en s.k. vattenlabyrinttest samt störningar i bearbetningen av ljudsignaler (auditory processing). Detta fynd får ytterligare tyngd från studier av två andra gener som senare har kopplats med dyslexi. Dessa två gener heter DCDC2 och KIAA0319 och befinner sig i DYX2-lokuset.

Tabell 1. De hittills kartlagda nio kromosomlokaliseringer (lokus) för gener som kan påverka sannolikheten att dyslexi utvecklas. Inom fyra lokus finns en eller två riskpåverkande gener identifierade. Alla gener med en för tillfället känd funktion påverkar antingen hjärncellernas vandring till hjärnbarken under fostertiden eller också vägledning av neuronutskott (axoner och dendriter). Riskökande effekter för samtliga gener är lindriga. Riskformer av enstaka gener ökar risken 1.5-2.5 gånger jämfört med den genomsnittliga. Riskeffekter av olika genkombinationer är okända. Referenser är angivna till artiklar som först beskriver specifika gener.

Lokus	Kromosom	Dyslexigen, -gener	Genens funktion	Referens
DYX1	15q12	DYX1C1	Neuronvandring till hjärnbarken	1
DYX2	6p21	DCDC2, KIAA0319	Neuronvandring till hjärnbarken	2-5
DYX3	2p15	MRPL19, C2ORF3	Okänd	6
DYX4	6q13-q16	Inga identifierade		
DYX5	3p12	ROBO1	Axon- och dendritvägledning	7
DYX6	18p11	Inga identifierade		
DYX7	11p15	Inga identifierade		
DYX8	1p34-p36	Inga identifierade		
DYX9	Xq27	Inga identifierade		

Nedreglering eller avstängning av vilken som helst av dessa gener leder till att hjärnceller, neuroner, som vanligen vandrar från hjärnventrikelytan till hjärnbarken under den fostertida utvecklingen, förhindras av att vandra normalt. Resultatet blir en avvikande organisation av hjärnbarken. Dessa studier har utförts på möss och råttor, men det är uppenbart att människans utveckling sker i stora drag på samma sätt. En ytterligare gen, ROBO1 i DYX5-lokuset, påverkar hur neuronernas utskott, axoner och dendriter, hittar till det rätta stället i hjärnan. Om ROBO1-genen stängs av hos möss, utvecklas corpus callosum, eller hjärnbalken, inte normalt. Alla hittills identifierade dyslexigener är presenterade i tabell 1. Denna lista kommer säkert att växa snabbt inom de närmaste åren.

Det är ju uppenbart att möss och råttor varken läser eller skriver. Det har säkert varit en överraskning hur dramatiska och grundläggande utvecklingsmekanismer är inblandade, när man har undersökt funktioner för gener som genetiska undersökningar har identifierat som människans dyslexigener.

Hur tolkas dessa dramatiska fynd i djurmodeller när det gäller människa och dyslexi? Min arbetshypotes är för tillfället följande: Dyslexi är ju i och för sig en lindrig störning av hjärnans förmåga att väldigt snabbt processera signaler från olika sinnesorgan på många sätt. Det är klart att sådana processer som ljudsignalsbearbetning i samband med språktolkning, synsignalbearbetning i samband med läsning, och språk användning i samband med skrivning måste vara ytterst känsliga även för mindre störningar. I dyslexi hos människa är det inte fråga om samma sak som vi ser i experimentella möss, när vi stänger av en gens funktion helt och hållet. Istället är det fråga om det att ganska små förändringar i genfunktionen kan leda till mindre dramatiska effekter i hjärnans utveckling — men tillräckliga för att orsaka en störning av de väldigt raffinerade och sensitiva processer som läsning och skrivning är. I enlighet med denna hypotes är det uppenbart från genetiska studier att det i allmänhet räcker att ha en dyslexigenkopia med nedsatt funktion, även om vi ju har två kopior av varje gen.

Har dessa fynd, tolkningar och hypoteser förändrat vår syn på dyslexi och specialpedagogik? Mitt svar är ja och nej.

Ja, därför att geners betydelse för uppkomst av dyslexi inte går att neka. Vi vet nu att dyslexins uppkomst beror på tidiga utvecklingsmekanismer i hjärnan, och det har blivit mera uppenbart att det finns samband mellan tidig språkutveckling och dyslexi. Det är också klart att inte alla som bär dyslexiriskformer av dessa gener drabbas av dyslexi — fenomenet kallas inom genetik för *nedsatt penetrans*. Vi vet ännu inte, hur olika kombinationer av dyslexins riskgener påverkar en individs risk att utveckla dyslexi. Det kan hända att vissa genkombinationer ökar risken mera än andra, men forskningsresultat är ännu inte tillgängliga.

Nej därför, att även om gener är viktiga och påverkar utvecklingen, så är det lika uppenbart att hjärnan som ett plastiskt organ går mycket väl att träna för att förminska svårigheter som en lindrig biokemisk funktionsstörning kan ha orsakat. Även om dyslexi till en stor del beror på gener, och några kan vi redan nämna, förändras inte behovet för specialpedagogik och tidig diagnostik — tvärtom. Det är inte etiskt försvarbart att låta barn gå odiagnosticerade och utan hjälp, och sedan se deras problem så småningom växa och kompliceras.

Det går inte för tillfället att använda gentester som diagnostisk hjälp vid dyslexi, och ännu mindre går det att utföra prediktiv gentestning. Det finns ingen genetisk determinism här — det är helt fel att tänka att med den genetiska förklaringen försvinner skolans eller föräldrars ansvar. Tvärtom: skolan borde ta dyslexi mera på allvar som ett viktigt biologiskt fenomen som måste diagnostiseras så tidigt det går och åtgärdas ordentligt. Bara på det sättet kan vi undvika de alvarliga sociala problem som ett barn med dyslexi så småningom kan utveckla, och i värsta fall bli leda till livslångt lidande. Ansvaret är stort för skola och föräldrar som skall söka hjälp för barnet när dyslexi eller andra inlärningssvårigheter blir uppenbara.

Referenser

1. Taipale, M., Kaminen, N., Nopola-Hemmi, J., Haltia, T., Myllyluoma, B., Lyytinen, H., Muller, K., Kaaranen, M., Lindsberg, P.J., Hannula-Jouppi, K., Kere, J. (2003) A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **100**, 11553-11558.
2. Meng, H., Smith, S.D., Hager, K., Held, M., Liu, J., Olson, R.K., Pennington, B.F., DeFries, J.C., Gelernter, J., O'Reilly-Pol, T., Somlo, S., Skudlarski, P., Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., Marchione, K., Wang, Y., Paramasivam, M., LoTurco, J.J., Page, G.P., Gruen, J.R. (2005) DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **102**, 17053-17058.
3. Schumacher, J., Anthoni, H., Dahdouh, F., Konig, I.R., Hillmer, A.M., Kluck, N., Manthey, M., Plume, E., Warnke, A., Remschmidt, H., Hulsmann, J., Cichon, S., Lindgren, C.M., Propping, P., Zucchelli, M., Ziegler, A., Peyrard-Janvid, M., Schulte-Körne, G., Nothen, M.M., Kere, J. (2006) Strong genetic evidence of DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *Am. J. Hum. Genet.*, **78**, 52-62.
4. Cope, N., Harold, D., Hill, G., Moskvina, V., Stevenson, J., Holmans, P., Owen, M.J., O'Donovan, M.C. and Williams, J. (2005) Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. *Am. J. Hum. Genet.*, **76**, 581-591.
5. Paracchini, S., Thomas, A., Castro, S., Lai, C., Paramasivam, M., Wang, Y., Keating, B.J., Taylor, J.M., Hacking, D.F., Scerri, T., Francks, C., Richardson, A.J., Wade-Martins, R., Stein, J.F., Knight, J.C., Copp, A.J., Loturco, J., Monaco, A.P. (2006) The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of KIAA0319, a novel gene involved in neuronal migration. *Hum. Mol. Genet.*, **15**, 1659-1666.
6. Anthoni H, Zucchelli M, Matsson H, Müller-Myhsok B, Fransson I, Schumacher J, Massinen S, Onkamo P, Warnke A, Griesemann H, Hoffmann P, Nopola-Hemmi J, Lyytinen H, Schulte-Körne G, Kere J, Nöthen MM, Peyrard-Janvid M. (2007) A locus on 2p12 containing the co-regulated MRPL19 and C2ORF3 genes is associated to dyslexia. *Hum. Mol. Genet.* **16**, 667-677.
7. Hannula-Jouppi, K., Kaminen-Ahola, N., Taipale, M., Eklund, R., Nopola-Hemmi, J., Kaariainen, H. and Kere, J. (2005) The axon guidance receptor gene ROBO1 is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genet.*, **1**, e50.