

Thorvaldur Ingvarsson, med dr, chefläkare, Universitetssjukhuset Akureyri, Akureyri, Island (*thi@fsa.is*)

Stefan Lohmander, professor, överläkare, avdelningen för ortopedi, institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Universitetssjukhuset, Lund (*stefan.lohmander@ort.lu.se*)

Isländskt släktregister ger kunskap om arvets betydelse vid artros

■ Artros kan uppstå i en normal led som är utsatt för onormala påkänningar men också som resultat av normal användning av en led som av någon orsak är försvagad. En sådan orsak kan vara en ärftlig svaghet i ledbroskets byggnad [1].

Den första beskrivningen av artros som en ärftlig sjukdom gavs sannolikt av en engelsk reumatolog på 1940-talet [2]. Han visade på ett starkt ärftligt inslag i förekomsten av Heberdens knutor i distala fingerleder hos kvinnor. I senare studier fann Kellgren en dubblad risk för generaliserad artros (artros i många leder) för nära släktingar till patienter med denna sjukdom [3]. En fördubblad risk för höftartros hos barn till föräldrar med höftartros har senare påvisats i både Sverige och England [4-6]. Olika röntgenologiska typer av artros tycks vara förenade med olika grader av ärftlig risk. En ärftlig riskökning är också visad för knäartros [5].

Dessa studier tyder således på att det finns ett starkt ärftligt inslag i risken att insjukna i artros och att den ärftliga risken kan vara olika för olika former av artros och för män och kvinnor. En familjär ansamling av sjukdom kan dock förklaras av, förutom genetiska variationer, t ex att föräldrar och syskon påverkas av samma omgivningsfaktorer eller väljer samma yrke. Ytterligare stöd för det genetiska inslaget i risken för att utveckla artros kommer dock från engelska tvillingstudier, där slutsatsen var att mellan en och två tredjedelar av risken för artros kan hänföras till genetiska faktorer [7]. Många specifika mutationer är förenade med en kraftigt ökad risk för artros, men de hittills funna mutationerna är sällsynta och har inte kunnat förklara mer än en mycket liten andel av ärftligheten vid artros.

Artros vanligt på Island – varför?

På Island har man i många familjer länge vetat att artros »går i släkten« [8]. Jämförelser av prevalensen av röntgenologisk höftartros mellan Malmö och Island visar att höftartros är betydligt vanligare på Island, vilket bekräftas av en hög incidens av höftartroplastik för artros jämfört med Sverige [9, 10]. Vilken är förklaringen till den synbart höga prevalensen av artros på Island? Några historiska fakta kan ge en del av förklaringen.

Dramatisk befolkningshistoria

Island befolkades mellan åren 870 och 930 av främst norska vikingafamiljer, av vilka många kom via Färöarna, Orkneyöarna, Shetlandsöarna, Hebriderna etc till Island. Namn och

SAMMANFATTAT

Artros är en heterogen sjukdom med multifaktoriell genes.

Ärftlighet och variationer i genomet spelar en viktig roll för uppkomsten – i nära samspel med andra och yttre faktorer som t ex ledskador.

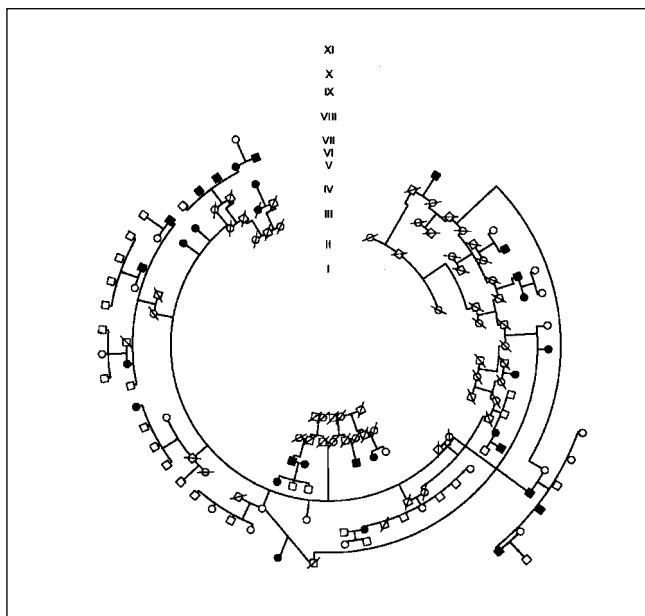
Nya metoder för identifiering av variationer i genomet gör det nu möjligt att identifiera specifika förändringar som har samband med artros. Sådana variationer har hittills visats inom flera kromosomer.

Förväntningen är att en närmare analys av dessa variationer skall leda till bättre förståelse för de basala sjukdomsmekanismerna vid artros och till bättre behandling.

Serie: Artros

bosättningsplatser för de ungefär 200 familjerna är kända. Slavar hämtades också från Irland. Man räknar med att befolkningen år 930 var 10 000–20 000. I slutet av 1100-talet var befolkningen uppe i 70 000, för att sedan minska till slutet av 1700-talet. Under denna period inträffade flera katastrofer. Åren 1402–1404 dog 45 procent av befolkningen i pesten. År 1708 bröt en smittkoppspest ut, då 35 procent av befolkningen dog. Efter denna epidemi var befolkningen nere i 33 000, en bottennivå sedan kolonisationen. Under åren 1784–1785 omkom 20 procent av befolkningen av svält förorsakad av missväxt i samband med vulkanutbrott.

Befolkningen har sedan ökat och är idag cirka 275 000. Denna dramatiska befolkningshistoria med »flaskhalsar« har minskat den genetiska variationen inom populationen, vilken sedan bevarats genom en mycket begränsad invandring [11]. En stor del av befolkningen har tills nyligen levt i små, isole-



Figur 1. Familjeträd av en släkt på Island med artros och artroplastik i höften, identifierad genom samkörning av diagnos- och släktdatabaser.

rade samhällen längs kusten. Förutsättningar har således funnits för en anrikning av ärftliga sjukdomar på Island.

Goda förutsättningar för ärftlighetsforskning på Island

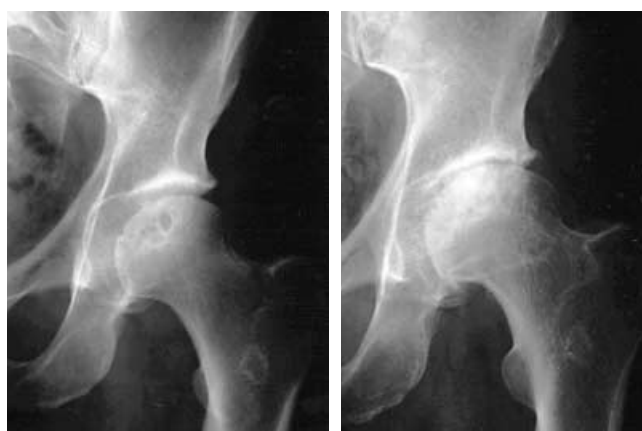
Ytterligare några faktorer har skapat unika förutsättningar för forskning kring sjukdom och arv på Island [12]. Släktforskning har varit och är en tradition på Island sedan kolonisationen; kyrkböcker och släktheregister har i stor utsträckning bevarats. Den i många skrifter och persondatorer spridda släktinformationen har nu använts för att skapa ett datoriserat genealogiskt register för den isländska befolkningen, »Islendingabok«. I denna databas finns alla nu levande islänningar (275 000) och all tillgänglig information om deras anförädrar. Totalt finns där över 700 000 individer registrerade av de 900 000 till en miljon islänningar som nu lever eller har levt på ön sedan bosättningen av den. Kombinationen av en genetiskt relativt homogen och isolerad befolkning, unika släktheregister och en försäkringsbaserad sjukvård skapar på detta sätt mycket goda förutsättningar för forskning kring arv och sjukdom [13].

De undersökningar som gjorts på Island av ärftligheten för den höftartros som leder till operation med artroplastik är exempel på projekt som svårigen kan genomföras någon annanstans än på Island [14]. I detta projekt har den datoriserade informationen i »Islendingabok«, efter tillstånd från isländska etikkommittén, samkörts med datoriserade register över samtliga patienter som opererats med artroplastik för primär höftledsartros sedan denna operation infördes på Island.

Speciellskrivna datorprogram har använts för att identifiera familjer (clusters) med höftartroplastik för artros, beräkna deras inbördes grad av släktskap jämfört med ett genomsnitt av befolkningen och för att beräkna den relativa risken för höftartros vid olika grader av släktskap inom familjerna. Då hela befolkningen ingår i släktheregistret och alla fall av artroplastik identifierats utgör detta en unik populationsbaserad undersökning. Resultaten visade att patienter opererade med artroplastik för primär höftartros var signifikant närmare släkt med varandra än genomsnittet i befolkningen, att barn till föräldrar som opererats för höftartros hade en trefaldigt förhöjd risk att bli opererade för samma diagnos jämfört med genomsnittet i befolkningen och att ett stort antal tidigare inte



Figur 2. Elva av de sjutton barnen i denna familj har diagnostiserats med höftartros. Fotot visas med tillstånd av familjen.



Figur 3. Vanligt utseende på röntgenbilden av höften vid familjär artros. Till vänster: Man, ålder 46 år, med symptom typiska vid höftartros. Till höger: Samma patient vid 54 års ålder. Förvärrade symptom. Arthroplastik i vänster höft utfördes när patienten var 55 år gammal.

kända familjer med höftartros kunde identifieras (Figur 1). Artros »går alltså i släkten«, vilket dock inte var någon nyhet för många familjer på Island!

En av de familjer som identifierades i denna datorsökning var en stor familj med hög frekvens av höftartros som redan tidigare var känd genom kliniska observationer [14] (Figur 2 och 3). Med screening av genomet i denna familj identifierades ett genloкус på kromosom 16, vilket har samband med ökad risk för höftartros som leder till artroplastik (LOD-poäng 2,58) [15]. Intressant nog hittades samtidigt i undersökningar av engelska familjer med höftartros ett genloкус på samma område i kromosom 16 [16]. Möjligheten finns att denna specifika genetiska variation på Island och i England härstammar från samma anfader/anmoder – med tanke på släktskapet mellan befolkningarna (åtminstone för kvinnorna). Kunskapen om härstamningen för kvinnor och män på Island grundas på undersökningar av mitokondriellt DNA och markörer på Y-kromosomen [11, 17]. Resultaten av dessa undersökningar visar att en stor majoritet av männen på Island härstammar från Skandinavien. Dock har bara en mindre andel av kvinnorna på Island (kanske en tredjedel) sina anmodrar i Skandinavien; de flesta tycks ha gaeliskt ursprung.

Intensivt sökande efter specifika genförändringar

De fynd som sammanfattas ovan visar på ett påtagligt ärftligt inslag för artros. Ett stort antal enskilda mutationer har också

Tabell I. Exempel på syndrom där artros ingår i den kliniska bilden.

Sjukdom	Gen eller kandidatgen(er)	Kromosom(er)	Kända mutationer
Primär generaliserad artros	COL2A1	12	Flera olika påvisade, men okänt för flertalet fall
Familjär kalcium-pyrofosfat-deposition	COL2A1 Susceptibility locus	12 5 8	Ingen
Familjär hydroxyapatit-deposition	COL2A1 Kollagen X	12	Ingen
Spondyloepifysär dysplasi (SED)	COL2A1	12	Många olika
Multipel epifysär dysplasi (MED)	COL2A1	12	Många olika
	COMP	19	
	COL9A1	6	
	COL9A2	1	
	COL9A3	20	
	MATN3	2	
Sticklers syndrom	COL2A1	12	Många olika
Kniests dysplasi	COL2A1	12	Många olika

påvisats med kraftigt ökad risk för artros [18]. Alla de hittills funna mutationerna är dock mycket sällsynta och kan inte förklara den påtagligt ärftliga risken för artros.

Sökandet efter de specifika genförändringar i form av mutationer eller polymorfier som har samband med artros sker nu med ökande intensitet i flera stora forskningsprojekt och efter olika vägar. För det första finns ett antal kända »syndrom« där artros ingår som ett av flera typiska drag (Tabell I). Mutationer förenade med dessa syndrom kan sökas på flera sätt. För det andra kan mutationer sökas i »kandidatgener« för t ex broskproteiner, där generna hos patienter med artros jämförs med dem hos personer utan artros (Tabell II). För det tredje kan en mer förutsättningslös sökning efter variationer eller mutationer i arvsmassan göras med »genome wide screening«, där man använder DNA från stora släkter eller många (upp till flera tusen) syskonpar med artros (Fakta 1).

Syndrom som utgångspunkt. Mer eller (oftast) mindre vanligt förekommande syndrom kan utgöra startpunkten för sökning efter mutationer eller polymorfier med inriktning på kandidatgener eller med sökning i hela genomet, »genome wide screening«. Exempel på syndrom som ofta är förenade med artrosdebut vid ung ålder visas i Tabell I. Även om den kliniska bilden vid upptäckten av dessa syndrom anses typisk, visar fortsatta studier ofta en påtaglig heterogenitet och en varierande svårighetsgrad i den kliniska bilden, fenotypen. Samma mutation kan ge upphov till mycket olika klinisk bild hos olika individer. Vidare kan vad som tycks vara samma fenotyp orsakas av flera olika mutationer. Många av dessa syndrom har samband med mutationer i gener för vanligt förekommande molekyler i broskmatrix [1], t ex kollagen typ II, typ IX eller typ XI, COMP, eller receptorer för tillväxtfaktorer. Mer än 100 olika mutationer finns beskrivna enbart i den gen som kodar för typ II-kollagen i brosk.

Primär generaliserad artros är en dåligt karakteriserad familjär sjukdom med tidigt debuterande artros i händer, höfter och knän. I vissa fall gränsar fenotypen till SED, och i några

familjer har mutationer i en av de gener som kodar för typ II-kollagen påvisats. De flesta familjer saknar dock känd mutation.

Spondyloepifysär dysplasi (SED) är en heterogen grupp av tillväxtrubbningar i axiala skelettet och långa rörbenen. Fenotypen är mycket varierande: alltifrån svåra former som debuterar i barndomen till former som ger symtom först i vuxen ålder med artros. På röntgenbilder av perifera leder kan tillplattade ledytter ses och i kotpelaren platospondyli. Mildare former av SED missas säkert ofta hos patienter med artros i många leder. En mängd olika mutationer finns beskrivna; de flesta i COL2A1-genen.

Multipel epifysär dysplasi (MED) är en sjukdom med heterogen klinisk bild och tillväxtrubbningar. Tillväxten i epifyserna i främst de långa rörbenen är störd, medan kotpelaren ofta är opåverkad. Artros är vanligt. Mutationer har påvisats i generna för COMP, kollagen typ IX och matrilin-3, alla broskproteiner. Intressant nog tycks mutationerna i COMP-genen oftast vara förenade med höftartros, medan mutationer i någon av generna för typ IX-kollagen oftare resulterar i knäartros.

Kandidatgener screenas. Undersökningar av kandidatgener i form av associationsstudier har givit ytterligare hållpunkter för det ärftliga inslaget i artros. Med en kandidatgen menas i detta sammanhang en gen för t ex ett broskprotein som, baserat på dess biologiskt kända funktion, kan förmodas ha en viktig roll för vävnaden. Kandidatgenen kan direkt screenas för mutationer hos familjer eller syskonpar med artros och jämföras med friska kontroller. Problemet är att antalet kandidatgener ökar mycket snabbt. De flesta studier är gjorda på gener som kodar för strukturella protein i brosk- eller benmatrix (Tabell II).

Undersökning av hela genomet. Som nämnts är syndrom där artros ingår sällsynta, även så familjer med hög prevalens av artros och mendelsk nedärvning. De fynd som hittills gjorts

Tabell II. Exempel på kandidatgener med kända mutationer förenade med artros.

Gen	Kromosom	Kommentar
COL2A1	12	Kodar för alfa-1-kedjan i typ II-kollagen; över 100 mutationer kända. Klinisk bild från akondrogenes (dvärgväxt) till milda typer av SED med tidig artrosdebut. Andra fenotyper: generaliserad artros, familjär kristalldosition, Kniests dysplasi, Sticklers syndrom.
COL11A2	6	Kodar för alfa-2-kedjan i typ XI-kollagen. Sticklers syndrom med mild SED, tidig artros, hörselnedsättning.
COL10A1	6	Kodar för alfa-1-kedjan i typ X-kollagen. Flera mutationer kända. Schmidts metafysära kondrodysplasi, relativt mild kondrodysplasi.
COL9A2	1	Kodar för alfa-2-kedjan i typ IX-kollagen. Mutationer har samband med multipel epifysär dysplasi (MED).
FGFR3	4	Kodar för en receptor för fibroblast growth factor (FGF). Mutationer ger akondroplasi och hypokondroplasi.
COMP	19	Kodar för COMP, en medlem i proteinfamiljen trombospondin. Mutationerna kan ge pseudoakondroplasi och multipel epifysär dysplasi (MED).
DTDST	5	Kodar för ett sulfattransportprotein. Flera kända mutationer ger upphov till kondrodysplasi eller diatrofisk dysplasi.
MATN3	2	Kodar för matrilin-3. Mutationer kan ge upphov till multipel epifysär dysplasi (MED) med mild artros i stora leder.
VDR	12	Kodar för vitamin D-receptorn. En specifik haplotyp har i flera studier (men inte i alla) visat samband med förhöjd risk för knäartros, särskilt formen med riklig osteofytbildning. Genloкус för VDR ligger nära COL2A1, och det är möjligt att VDR här uppvisar fenomenet »linkage disequilibrium« med den gen som är den egentliga orsaken till den ökade risken.

II Fakta 1

Några resultat av screening av hela genomet hos patienter och släkter med artros

Kromosom 2	Innehåller minst ett område (2q31) där variationer förefaller medföra ökad risk för artros i hand och höft. Mutation påvisad i genen för matrilin-3 hos två familjer med MED och artros i höft och knä.
Kromosom 4	Innehåller möjligen två olika lokus som har samband med artros i höft, särskilt hos kvinnor (4q12-21.2).
Kromosom 6	Sannolikt samband med höftartros, särskilt hos kvinnor, för ett område kring 6q12-13, möjligen sammanfallande med genen COL9A1.
Kromosom 11	Sannolikt samband med höftartros hos kvinnor på 11q.
Kromosom 16	Ett lokus med möjligt samband med artros i höft har identifierats i två populationer i England och på Island.

med dessa som bas har inte kunnat förklara den stora majoriteten av artrosfall. I flera stora pågående internationella studier används därför föräldrar–barn eller syskonpar med artros (ofta benämnt »sib pairs«) som bas för »genome wide screening«.

Dessa studier har visat på flera genloкус förenade med ökad risk för artros (Fakta 1). Vi kan räkna med att dessa studier snart kommer att ha identifierat variationer i specifika gener som har samband med artros.

Varierande fenotyper och genotyper

De pågående genetiska studierna av artros har aktualiserat den sedan länge kända heterogena kliniska bilden av artros. Ett synligt exempel på denna är det varierande röntgenologiska mönstret vid artros: Somliga patienter uppvisar en kraftig bildning av osteofyter tidigt i sjukdomsbilden, medan andra patienter saknar sådana, och deras sjukdom debuterar med broskförlust eller med subkondrala cystor. Det verkar troligt att dessa röntgenologiska mönster har sin motsvarighet i olika framträdande roll för olika patogena processer hos olika individer. Resultat från den pågående forskningen om ärftlighet och genetik vid artros antyder att variationerna i röntgenologisk och klinisk bild vid artros kan ha sin motsvarighet i olika variationer i genomet. Det tycks t ex finnas familjer med främst hand- och knäartros, familjer med artros i knä och höfter och familjer med generaliserad artros. Inte så ovanligt är dock att det finns familjer med hög prevalens av artros, där mönstret varierar, och att artros i hand, höft eller knä i olika kombinationer finns inom familjen.

Artros – en komplex sjukdom med många frågetecken

Hur kan denna komplexa bild förklaras? Är det så att olika gener har olika roll i utvecklingen av och funktionen hos olika leder? Eller förekommer polymorfier i en mängd olika gener, där variationerna samverkar på ett ännu okänt sätt? Vilken roll spelar omgivningsfaktorer för artros? Klart är att yttre faktorer, som t ex trauma, utgör en stark riskfaktor för artros.

Men på vilket sätt samverkar arv och omgivning för uppkomsten av artros? Förklaras variationen i artrosutveckling efter ledtrauma till en del av bakomliggande genetiska variationer? Kanske även risken för skada till någon del styrs av ärftligt betingade variationer i bindvävens hållfasthet?

Intressant i detta sammanhang är att en specifik mutation i någon av generna COL9A2 eller COL9A3, som kodar för två av kedjorna i typ IX-kollagen, visat sig ge en trefaldig ökning av risken för lumbalt diskbråck och ischias [19]. Denna typ av kollagen förekommer även i ledbrosk.

Nyttan av denna kunskap

De resultat som hittills uppnåtts i den genetiska forskningen kan inte förklara annat än en liten andel av den höga förekomsten av artros. I stora pågående projekt, bl a det som drivs av deCode på Island, hoppas man finna mer allmängiltiga förklaringar till artros i genomet. Med dagens kunskap kan artros beskrivas som en komplex sjukdom, där variationer på ett flertal ställen i genomet i samverkan inbördes och med miljö påverkar sjukdomsrisk, sjukdomsmönster, utveckling och säkert även symptom.

Till vad kan denna snabbt ökande kunskap om genetiken vid artros användas? Den för närvarande största drivkraften är behovet av ökad kunskap om de centrala sjukdomsmekanismerna vid artros. Förhoppningen är att denna kunskap skall kunna användas till att förbättra den farmakologiska behandlingen av artros. Kanske kan kunskapen också användas för en framtida »profilerings« av patienterna i samband med val av sådan behandling. Om våra misstankar bekräftas – att arv och miljö samverkar vid uppkomsten av artros – kan en framtida genetisk riskprofil även tjäna som stöd vid val av behandling med syfte att bromsa eller förhindra uppkomst av artros bland högriskgrupper, t ex patienter med ledskada. Vägen från gen till riskbedömning eller behandling av sjukdom är dock lång och ofta krokig och leder inte självklart till det mål man hoppas på.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Lohmander SL. Många vägar leder till artros. Kunskapen om riskfaktorer och sjukdomsmekanismer ökar snabbt. *Läkartidningen* 2002;99:4480-3.
- Stecher RM. Heberden's nodes. Heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Sci* 1941;201:801-7.
- Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetics factors in generalised osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1963;22:237-55.
- Lindberg H. Prevalence of primary coxarthrosis in siblings of patients with primary coxarthrosis. *Clin Orthop* 1986;203:273-5.
- Chitnavis J, Sinsheimer JS, Clipsham K, Loughlin J, Sykes B, Burge PD, et al. Genetic influences in end-stage osteoarthritis. Sibling risks of hip and knee replacement for idiopathic osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:660-4.
- Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M. Assessment of a genetic contribution to osteoarthritis of the hip: sibling study. *BMJ* 2000;321:1179-83.
- Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996;312:940-3.
- Ingvarsson T. Prevalence and inheritance of hip osteoarthritis in Iceland. *Acta Orthop Scand* 2000;298(suppl):1-46.
- Ingvarsson T, Hägglund G, Lohmander LS. Prevalence of hip osteoarthritis in Iceland. *Ann Rheum Dis* 1999;58:201-7.
- Ingvarsson T, Hägglund G, Jónsson H, Lohmander LS. Incidence of hip replacement in Iceland 1982-1996. *Acta Orthop Scand* 1999;70:229-33.
- Helgason A, Hickey E, Goodacre S, Bosnes V, Stefánsson K, Ward R, et al. mtDNA and the islands of the North Atlantic: estimating the proportions of Norse and Gaelic ancestry. *Am J Hum Genet* 2001;68:723-37.
- Örn P. Individualister som stöder registrering i central medicindatabas. *Läkartidningen* 1999;96:5392-4.
- Gulcher J, Stefánsson K. Population genomics: Laying the groundwork for genetic disease modeling and targeting. *Decode Genetics*, Reykjavik, Iceland. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:523-7.
- Ingvarsson T, Stefánsson SE, Hallgrímsdóttir IB, Frigge ML, Jónsson H Jr, Gulcher J, et al. The inheritance of hip osteoarthritis in Iceland. *Arthritis Rheum* 2000;43:2785-92.
- Ingvarsson T, Stefánsson ES, Gulcher JR, Jónsson HH, Jónsson H, Frigge ML, et al. A large Icelandic family with early osteoarthritis of the hip associated with a susceptibility loci on chromosome 16. *Arthritis Rheum* 2001;44:2548-55.
- Loughlin J, Moustafa Z, Irvén C, Smith A, Carr AJ, Sykes B, et al. Stratification analysis of an osteoarthritis genome screen – suggestive linkage to chromosomes 4, 6, and 16. *Am J Hum Genet* 1999;65:1795-8.
- Helgason A, Sigurdardóttir S, Nicholson J, Sykes B, Hill EW, Bradley DG, et al. Estimating Scandinavian and Gaelic ancestry in the male settlers of Iceland. *Am J Hum Genet* 2000;67:697-717.
- Loughlin J. Genetic epidemiology of primary osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:111-6.
- Paassilta P, Lohiniva J, Goring HH, Perala M, Raina M, Karppinen J, et al. Identification of a novel common risk factor for lumbar disk disease. *JAMA* 2001;285:1886-8.

SUMMARY

Icelandic genealogical registry sheds light on the significance of heredity in osteoarthritis

Thorvaldur Ingvarsson, Stefan Lohmander

Läkartidningen 2002;99:4724-8

Osteoarthritis is a heterogeneous and multifactorial disease with many pathogenic mechanisms implicated in its development and progression. Although osteoarthritis is a manifestation of certain metabolic, mechanical or inflammatory events, several distinct forms of osteoarthritis are inherited as dominantly acquired Mendelian traits. Gathering evidence is showing that inheritance and possible mutations in genes associated with osteoarthritis can play a major role in the common form of osteoarthritis in many joints. By the introduction of new biological methods for finding gene defects the search for possible gene defects have taken mainly three forms: (1) Parametric linkage analysis of rare families in which osteoarthritis segregates as a Mendelian trait; (2) model free linkage analysis of affected sibling pairs, and (3) association analysis of known candidate genes. Mutations today known to be associated with osteoarthritis all occur in relatively rare syndromes or diseases, which have osteoarthritis as a major component. In recent years many loci have been found associated with the »common osteoarthritis phenotype«. Chromosomes 2, 4, 6, 11 and 16 were identified in multiple genome scans and are therefore the most likely to encode susceptibility. Ongoing studies will lead to classifications of the »common osteoarthritis« based on the exact causative gene defects, rather than on their variable clinical and radiographic phenotype. Hopefully, these studies will lead to future new therapy of osteoarthritis.

Correspondence: Stefan Lohmander, Dept of Orthopedics, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden (stefan.lohmander@ort.lu.se)