
Molekylærgenetiske mekanismer og arvelig sykdom

REDAKSJONELT

NESLAND JM

Den genetiske informasjon er den samme i alle kroppens celler med få unntak. Likevel har man en stor variasjon i funksjon og utseende av de ulike celletyper. Dette skyldes at kun helt spesifikke grupper av gener blir uttrykt i den enkelte celletype. Slik celledifferensiering er forårsaket av en kompleks interaksjon som involverer en rekkeforhold, som vevsspesifikke transkripsjonsfaktorer, ekstracellulære signaler, innpakking i heterokromatin og DNA-modifisering ved metylering. Differensiering oppnås uten å endre den primære DNA-sekvens, men likevel videreførestrekkene til datterceller ved celledeling. Slike epigenetiske mekanismer (posttranskripsjonsmekanismer) spiller en viktig rolle i utvikling og differensiering.

DNA-metylering. DNA-metylering er en av de best analyserte epigenetiske mekanismer. Man vet at det er et inverse forhold mellom genekspressionsnivå og grad av DNA-metylering i promotorregioner (1). Metyleringsstatus av CpG-dinukleotider kan opprettholdes ved DNA-replikasjon, hvor metylgrupper ved hjelp av en metyltransferase overføres til cytosin i den nysyntetiserte DNA-tråd ved CpG-dinukleotiden som har metylert cytosin i DNA-utgangstråd. Forandringer i DNA-metylering kan skje på ulike måter:

- Introduksjon av metylgrupper i tidligere ikke-metylte CpG-steder (de novo-metylering)
- Svikt i opprettholdelse av metyleringsstatus ved DNA-replikasjon
- Tap av DNA-metylering ved en aktiv, spesifikk prosess

I dette nummer av Tidsskriftet diskuterer Karen Helene Ørstavik (2) genomisk imprinting og arvelig sykdom. Genomisk imprinting skjer nettopp ved endringer i DNA-metyleringsstatus. Det diskuteres ulike tilstander som uniparental disomi, Prader-Willi og Angelmans syndrom, overvekt og kromosomanomalier. DNA-metylering kan også være en viktig mekanisme ved kreftutvikling. Hypermetylering kan være en ikke-mutasjonsmekanisme for å hemme tumorsuppressorgenfunksjoner. Reduksjon i DNA-metylering av protoonkogener kan på den annen side øke deres ekspresjon.

CAG-trinukleotidekspansjon. Flere neurodegenerative sykdommer, slik som Huntingtons sykdom og spinocerebellar ataksi type 1, er forårsaket av en økning i CAG-enheter i de kodende deler av involverte gener. Demuterte genene arves dominant og gir opphav til mutasjonsprodukter, henholdsvis huntingtin og ataksin-1. Det er kjent at disse polyglutaminholdige proteinene aggregeres blant annet i cellekjerne, og man har ment at proteinene her har entoksisk virkning. I den senere tid er det imidlertid vist at kjerneaggagater verken av ataksin-1 (3) eller avhuntingtin (4) er nødvendige for å utvikle de neurodegenerative trekk.

Forståelsen av molekylærgenetiske mekanismer har kommet lengst ved monogene arvelige sykdommer. Situasjonen er langtmer kompleks ved en rekke neuropsykiatriske tilstander. Spennende er det å følge kunnskapsutviklingen ved psykiatriske lidelser som beskrives av Lennart Wetterberg i dette nummer av Tidsskriftet (5). Nye genetiske konsepter kan bidra til å belyse sykdomsårsaker ved psykiatriske tilstander.

I tiden som kommer presenterer Tidsskriftet smakebiter fra medisinsk genetikk, et spesialområde i rask utvikling. Vår økende forståelse av molekylærbiologiske mekanismer ved relativt sjeldent forekommende lidelser vil også få konsekvenser for diagnostikk og behandling av mer vanlige tilstander, som for eksempel Alzheimers sykdom (6), med mulighet for bedre diagnostikk og for nye og bedre behandlingstilbud. Innsikt i og forståelse av molekylærbiologiske mekanismer og teknikker er således et anliggende for oss alle.

Jahn M. Nesland

LITTERATUR

1. Muznieks I, Doerfler W. The impact of 5'-CG-3' methylation on the activity of different eukaryotic promoters: a comparative study. *FEBS Lett* 1994; 344: 251-4.
2. Ørstavik KH. Genomisk imprinting og arve-lig sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 835-8.
3. Klement IA, Skinner PJ, Kaytor MD, Yi H, Hersch SM, Clark HB et al. Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Cell* 1998; 95: 41-53.
4. Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, Greenberg ME. Hunting acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998; 95: 55-66.
5. Wetterberg L. Komplexa ärftliga sjukdomar med psykiatiska symptom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 839-45.
6. Fladby T, Mæhlen J. Amyloid- og tau-hypotesene ved degenerativ demens. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: nr. 7.

Publisert: 28. februar 1999. *Tidsskr Nor Lægeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 21. juli 2026.