
Kavlipris til fire pionerer i nevrogenetikk

LEDER

LASSE PIHLSTRØM

lasse.pihlstrom@medisin.uio.no

Lasse Pihlstrøm er overlege og seniorforsker ved Nevrologisk avdeling ved Oslo universitetssykehus. Han interesserer seg spesielt for nevrogenetikk, i både vitenskapelig og klinisk arbeid.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kavliprisen i nevrovitenskap 2022 er tildelt fire forskere som har bidratt til å belyse genetiske mekanismer som årsak til hjernesykdommer. Tildelingen er en anerkjennelse av nevrogenetikk som et viktig forskningsfelt.

Kavliprisen har blitt delt ut annethvert år siden 2008 til fremragende forskere innen disiplinene astrofysikk, nanovitenskap og nevrovitenskap. Fysiker og entreprenør Fred Kavli, som døde i 2013, valgte å rette prisen mot vitenskapen om «det største, det minste og det mest komplekse». Innenfor nevrovitenskap har det bidratt til kavliprisens renommé at den allerede flere ganger er blitt tildelt forskere som kort etter også har mottatt nobelprisen, som Thomas Südhof, James Rothman og John O'Keefe.

«Nevrologiske sykdommer utgjør en stor andel av alle genetiske tilstander»

I år gikk prisen i nevrovitenskap til fire forskere som har markert seg innen feltet *nevrogenetikk*. Genetikk er grunnleggende for all biologi, og genetiske sykdommer rammer alle organsystemer. Likevel har skjæringspunktet mellom nettopp nevrologi og genetikk i særskilt grad blitt utviklet til et eget fagfelt. Reguleringen av genuttrykket er spesielt kompleks i hjernevev, noe vi vet at de unikt menneskelige delene i arvestoffet bidrar til (1, 2). Blant mer enn 20 000

proteinkodende gener i det humane genomet er de fleste uttrykt i hjernen (3), og som en konsekvens av dette utgjør også nevrologiske sykdommer en stor andel av alle genetiske tilstander.

Årets vinnere av kavliprisen har studert ulike nevrogenetiske tilstander, som på hver sin måte er med på å illustrere sentrale prinsipper innen nevrogenetikken. Harry T. Orr og Huda Y. Zoghbi har gjort noen av sine viktigste arbeider sammen, som da de identifiserte genfeilen som forårsaker spinocerebellar ataksi type 1 (SCA1) (4). Sykdommen skyldes en såkalt triplettekspsansjon, der basesekvensen CAG repeteres et unormalt antall ganger. En tilsvarende mekanisme ligger bak mange monogene nevrologiske sykdommer. Typisk for disse er fenomenet *antesipasjon*, der man kan se at fenotypen blir mer alvorlig fra generasjon til generasjon, som følge av at antall repetisjoner øker.

En annen triplettekspsansjonssykdom er fragilt X-syndrom, som forårsakes av en utvidet CGG-repetisjon i genet *FMR1*. Men der spinocerebellar ataksi type 1 skyldes en toksisk effekt av et mutert protein (en funksjonsøkingsmutasjon), er mekanismen ved fragilt X-syndrom en helt annen. I et av sine mest sentrale arbeider viste årets kavliprisminner Jean-Louis Mandel at økt antall CGG-repetisjoner ved fragilt X-syndrom forårsaker en unormal metylering som forhindrer transkripsjon av *FMR1*-genet (5). Senere har man funnet en rekke andre ulike molekylære mekanismer som fører til sykdom ved slike repetisjonsekspansjoner, og feltet ser ut til å bare bli mer og mer komplekst etter hvert som kunnskapen øker.

En annen svært kompleks og sentral del av nevrogenetikken handler om det genetiske programmet som styrer hjernens utvikling, og sykdommer som skyldes mutasjoner i de involverte genene. Dette har vært et hovedtema for den siste av de fire kavliprisminnerne, Christopher A. Walsh. Forskningen hans illustrerer den vitenskapelige vekselvirkningen mellom basalmedisinsk kartlegging av normal utvikling og kliniske familiestudier for å identifisere genfeil som kan forstyrre den samme prosessen og forårsake sykdom (6).

«Feltet ser ut til å bare bli mer og mer komplekst etter hvert som kunnskapen øker»

Nevrogenetikken begynte for alvor å skyte fart på 1990-tallet da mange sykdomsgener ble kartlagt gjennom familiestudier. Siden den tid har vi sett en eksplosiv teknologisk utvikling som blant annet har gjort at selve avlesningen av arvestoffet ikke lenger er en vesentlig flaskehals i genetiske studier. Kunnskapen om genetiske årsaker til nevrologisk sykdom øker stadig. Hvilken betydning har dette for klinisk praksis?

Fortsatt finnes det ingen effektiv behandling for spinocerebellar ataksi type 1, fragilt X-syndrom eller de mange ulike genfeilene som kan forstyrre normal hjerneutvikling. Men løfter man blikket til hele nevrogenetikken, så har man de siste årene begynt å se de første terapeutiske gjennombruddene, med spinal muskelatrofi som det kanskje mest kjente eksempelet (7). Dette lover godt for at nevrogenetik i årene som kommer i økende grad også vil bli et terapeutisk fag.

De verdige vinnerne av kavliprisen i nevrovitenskap tilhører generasjonen som på mange måter grunnla nevrogenetikken. Årsaksrettet behandling mot genetisk nevrologisk sykdom har fortsatt noe eventyrlig over seg, men en dag vil det bli rutine. Da kan man se tilbake på forskere som Orr, Zoghbi, Mandel og Walsh og si: «Det var der det begynte.»

REFERENCES

1. Melé M, Ferreira PG, Reverter F et al. Human genomics. The human transcriptome across tissues and individuals. *Science* 2015; 348: 660–5. [PubMed][CrossRef]
2. Won H, Huang J, Opland CK et al. Human evolved regulatory elements modulate genes involved in cortical expansion and neurodevelopmental disease susceptibility. *Nat Commun* 2019; 10: 2396. [PubMed][CrossRef]
3. Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature* 2012; 489: 391–9. [PubMed][CrossRef]
4. Orr HT, Chung MY, Banfi S et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; 4: 221–6. [PubMed][CrossRef]
5. Oberlé I, Rousseau F, Heitz D et al. Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252: 1097–102. [PubMed][CrossRef]
6. Walsh CA. Genetic malformations of the human cerebral cortex. *Neuron* 1999; 23: 19–29. [PubMed][CrossRef]
7. Mercuri E, Pera MC, Scoto M et al. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 706–15. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 10. oktober 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0604
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 28. juni 2026.