



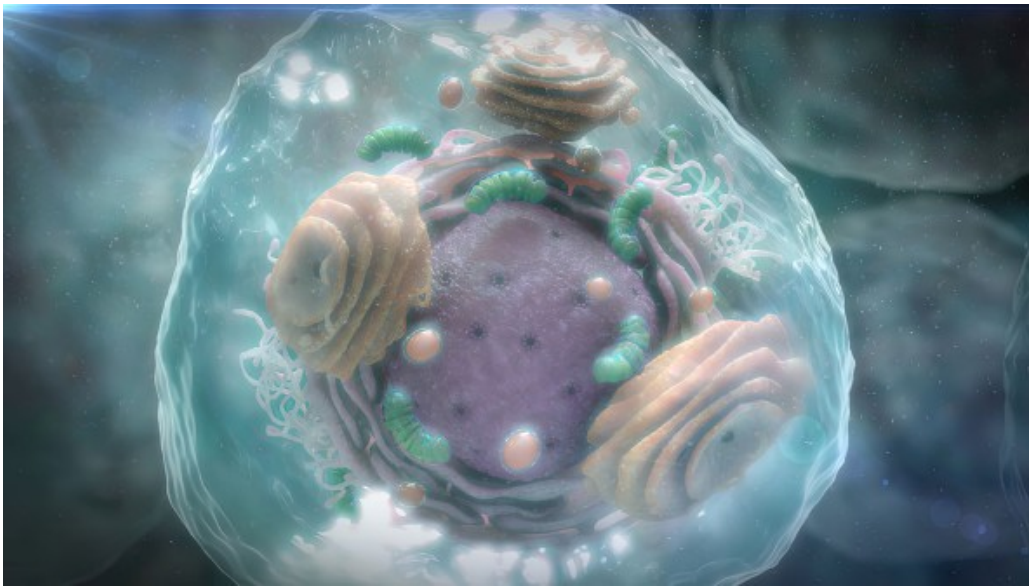
Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Nyoppdaget gen bak lysosomal transport

FRA ANDRE TIDSSKRIFTER

RUTH HALSNE
Tidsskriftet

Innsikt i basale biologiske prosesser er viktig for forståelsen av sykdomsmekanismer.



Digital illustrasjon: Science Photo Library / NTB

Mangler ved lysosomal degradering fører til alvorlig sykdom. Korrekt transport av lysosomale enzymer fra golgiapparatet til lysosomet er avhengig av at en transferase merker enzymene med mannose-6-fosfat.

I en ny studie ble det utført screening av ca. 20 000 gener for å finne kandidatgener knyttet til lysosomal transport (1). Kandidatgener ble fjernet med CRISPR-teknikk og cellelinjer testet for overlevelse etter infeksjon med virus som er avhengige av lysosomal transport for aktivering. En kandidat fra denne screeningen fikk navnet *lysosomal enzyme trafficking factor*, forkortet LYSET. Dysfunksjonelt LYSET-gen førte til manglende merking av mannose-6-fosfat

og feillokalisering av transferasen som utfører merkingen. Mus med inoperativt gen (knockoutmus) fikk lysosomale sykdomssymptomer. Patogene humane genvarianter klarte ikke å gjenopprette feilen i den lysosomale transporten.

– Denne studien er interessant både fra et cellebiologisk og et medisinsk perspektiv, sier Anne Simonsen, som er professor ved Institutt for medisinsk basalfag, Universitetet i Oslo.

– Forskerne bak studien har identifisert og karakterisert et hittil ukjent protein som viste seg å være viktig for korrekt lokalisering av fosfotransferasen som sørger for korrekt sortering av lysosomale enzymer. De fant at mus uten det aktuelle genet hadde økt nivå av lysosomale enzymer i serum, noe som også benyttes diagnostisk for å påvise sykdommen mukolipidose type II, en arvelig og raskt progredierende sykdom som rammer mange organsystemer. Funnene gir derfor en mekanistisk forklaring på hvorfor pasienter med LYSET-mutasjoner har mukolipidoseliknende symptomer, sier hun.

– Utgangspunktet for denne studien var screening for gener som er viktige for å begrense virusinfeksjoner. Flere virus, blant annet SARS-CoV-2 og ebola, er avhengig av aktiviteten til lysosomale enzymer. Denne studien viser at LYSET-genet også er viktig for virusreplikasjon. Dette er et godt eksempel på at økt innsikt i basale biologiske prosesser er viktig for å få bedre forståelse av patologiske tilstander, påpeker Simonsen.

REFERENCES

1. Richards CM, Jabs S, Qiao W et al. The human disease gene LYSET is essential for lysosomal enzyme transport and viral infection. *Science* 2022; 378: eabn5648. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 11. januar 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0759

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 2. februar 2023.