

## Imprintingsfeil ved lav sædkvalitet

En undersøkelse av spermier fra menn med nedsatt sædkvalitet viser at et gen i disse cellene ofte inneholder feil i imprintingen. Dette kan føre til utviklingsfeil hos barn født etter assistert befruktning.

Tidligere har vi trodd at de to genene i et par hadde samme funksjon enten de var arvet fra far eller fra mor. I dag vet vi at for noen gener er dette ikke tilfellet: Disse blir gjenstand for en spesifikk modifikasjon, eller imprinting, som fører til aktivering eller inaktivering av genet. Noen gener blir bare uttrykt når de er nedarvet fra mor, fordi genet som stammer fra far er inaktivert gjennom en slik modifikasjon. På samme måte blir noen gener bare uttrykt dersom de er arvet fra far.

Det er nylig påvist en overhyppighet etter assistert befruktning av de sjeldne syndromene Angelmans syndrom og Beckwith-Wiedemanns syndrom, som begge kan skyldes feil i maternell imprinting.

En ny studie viser at imprintingsfeil forekommer oftere i sædceller fra menn som har nedsatt sædkvalitet i forhold til celler fra normal sæd (1). To forskjellige gener ble undersøkt. Det ene genet, som er gjenstand for maternell imprinting, viste normal imprinting hos alle, mens det andre genet, som er gjenstand for paternell imprinting, hadde feil i imprintingen hos en firedel av mennene med unormal sædkvalitet.



Foto SCANPIX/Rolf M. Aagaard

Studien er viktig fordi den viser muligheten for overføring av paternelle imprintingsfeil som kan gi unormal fosterutvikling ved behandling av mannlig infertilitet. De fleste større studier har imidlertid ikke vist noen sikker økning i medfødte misdannelser etter assistert befruktning. Påvisningen av en økt forekomst av visse sjeldne syndromer har likevel vært en vekker som viser at vi bør være oppmerksomme på sjeldne utviklingsfeil hos barn født etter assistert befruktning. Denne studien viser at det kan være en ekstra risiko dersom far har nedsatt sædkvalitet.

### Karen Helene Ørstavik

k.h.orstavik@medisin.uio.no  
Avdeling for medisinsk genetik  
Rikshospitalet

### Litteratur

1. Marques CJ, Carvalho F, Sousa M et al. Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis. *Lancet* 2004; 363: 1700–2.

## Epigenetiske mutasjoner

Ekspresjon av reparasjonsenzymmer kan inhiberes av DNA-metylering og føre til arvelig kreft.

DNA metyleres av egne enzymer. Mekanismen er viktig for regulering av genekspressjon. Ved mutasjoner i metyleringsenzymene forandres enzymenes funksjon og dermed metyleringsmønsteret på DNA. Dette kan føre til forandret genekspressjon. Fenomenet kalles epigenetikk.

I en studie fra Australia ble DNA-metylering av sentrale gener i kreftutvikling studert hos 92 personer med sporadisk og familiær tykktarmskreft (1).

Hos to personer som oppfylte kriteriene for hereditær ikke-polypøs kolorektal cancer ble det identifisert inhiberende metyleringsmønster i promotorregionen til reparasjonsenzymet MLH1. Dette genet er sentralt i utviklingen av denne krefttypen. Vev fra disse pasientene ble studert videre og forandringen ble funnet i forskjellige celletyper, blant annet spermatozoer.

– Epigenetikk er betegnelse på arvelige fenomener som ikke kan forklares genetisk. Metyleringsmønsteret i denne studien fantes ikke bare i kreftcellen, men i en rekke av pasientenes vev. Hos en av pasientene ble forandringen også påvist i ca. 1 % av spermatozoene. Studien indikerer dermed at den epigenetiske forandringen som disponerer for kreft på en eller annen måte overføres mellom generasjonene, sier førsteamanuensis Jarle Breivik ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

– Hvordan dette faktisk skjer på det molekylære nivå, vil kreve videre forskning. Men denne studien er et viktig skritt for å avklare det komplekse samspillet mellom genetik og epigenetikk som driver kreftutviklingen, avslutter Breivik.

### Jens Bjørheim

jensbjorheim@yahoo.no  
Tidsskriftet

### Litteratur

1. Suter CM, Martin DI, Ward RL. Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet* 2004; 36: 497–501.

## Statiner reduserer postoperativ mortalitet

Pasienter som får lipidsenkende midler, særlig statiner, har lavere mortalitet etter ikke-kardiale operasjoner enn pasienter som ikke får midlene eller som først får dem tre dager etter operasjonen (*JAMA* 2004; 291: 2092–9).

Forskerne undersøkte opplysninger fra ca. 780 000 pasienter som ble operert i 2000 eller 2001 ved 329 sykehus i USA. Pasienter som fikk utført en større ikke-kardial operasjon, og som overlevde minst til den tredje postoperative dag, ble inkludert i studien.

10 % av pasientene brukte lipidsenkende behandling på første eller andre innleggelsesdag. Blant disse var mortaliteten under innleggelsen 2,1 %, som var signifikant lavere enn mortaliteten blant dem som ikke fikk lipidsenkende behandling eller som først ble behandlet fra den tredje postoperative dag (3,1 %).

Siden studien var observasjonell, kan man ikke slutte noe om årsak-virkning-forhold.

## Screening for diabetes ved hypertensjon

Screening for type 2-diabetes blant personer med hypertensjon er mer effektiv enn universell screening, uansett aldersgruppe (*Ann Intern Med* 2004; 140: 689–99).

Det finnes ingen randomiserte kontrollerte undersøkelser om diabetesscreening. Derfor brukte forskerne en såkalt Markov-modell, som viser det teoretiske sykdomsforløpet. Endepunktet var omkostninger for hvert oppnådd kvalitetsjustert leveår, som er et mål på livskvalitet.

Særlig blant personer i aldersgruppen 55–75 år er screeningen effektiv. Et kvalitetsjustert leveår koster ca. 34 000 USD når man screener 55-årige hypertensive pasienter. Hvis både normo- og hypertensive 55-årige personer screenes, er kostnadene for hvert kvalitetsjustert leveår 361 000 USD.

## Hysterektomi bedre enn medikamenter

Premenopausale kvinner som ikke har tilstrekkelig effekt av gestagenbehandling mot vaginalblødning, kan med fordel velge hysterektomi fremfor utvidet medisinsk behandling. Det viser den første randomiserte sammenlikning mellom hysterektomi og peroral medisinsk behandling (*JAMA* 2004; 291: 1447–55).

63 premenopausale kvinner ble randomisert til hysterektomi eller en utvidet medisinsk behandling. Kvinnene hadde hatt vaginalblødning i fire år (median), og alle hadde fått behandling uten effekt med syklisk medroksyprogesteronacetat.

Seks måneder etter intervensjonen hadde pasientene i hysterektomigruppen signifikant høyere Mental Component Summary-skårer enn de som hadde fått medisinsk behandling (8 versus 2). De opererte kvinnene hadde også signifikant bedre skårer for bl.a. fysisk sunnhet og søvnmønster.