Fra venstre Boris Lenhard, Anja Ragvin og Pål Rasmus Njølstad. Foto Anne Sidsel Herdlevær, Universitetets foto- og tegneseksjon

Ny mekanisme for utvikling av type 2-diabetes

De siste årene har man identifisert flere gener som gir økt risiko for type 2-diabetes. Nå har forskere funnet en ny mekanisme for hvordan disse genene kan forårsake diabetes.

Siden 2008 er det funnet minst 30 genetiske varianter som er forbundet med økt risiko for å utvikle type 2-diabetes. Foreløpig er det uvisst hvordan disse enkelt nukleotidpolymorfismene virker. En gruppe med forskere fra Norge, Spania, Storbritannia og Italia har nå funnet en ny mekanisme for hvordan slike genetiske varianter har effekt (1).

Studien er et vellykket samarbeid mellom tre ulike miljøer ved Universitetet i Bergen og Haukeland universitetssykehus innen dataanalyse, biologi og medisin. Professor Boris Lenhardts forskningsgruppe ved Bergen Center for Computational Science oppdaget nylig at det finnes områder i arvestoffet som varierer lite fra individ til individ selv uten å ha noen kjent funksjon. Disse områdene er høyt konserverte gjennom evolusjonen ved at de finnes i genomet til en rekke ulike arter som menneske, mus, fisk og insekter. Noen av genene, *HHEX*, *CDKALI* og *FTO*, som har vært assosiert med de nye type 2-diabetesrisikovariantene (SNPene), ble identifisert i slike stabile regioner. Videre ble det funnet at noen av de høyt konserverte ikke-kodende elementene overlappet med genregioner som regulerer uttrykkningen av enkelte transkripsjonsfaktorgener som *HHEX*, *SOX4* og *IRX3*. Postdoktor Anja Ragvin fra professor Pål Rasmus Njølstads forskergruppe ved Senter for diabetesgenetikk og forskere fra professor Thomas Beckers gruppe ved Sars-senteret for marin molekylær biologi og Institutt for klinisk medisin, klonet en rekke høyt konserverte ikke-kodende elementer og laget transgene sebrafisk for å finne hvilken effekt de hadde. Resultatene ble etterpå sjekket i dyremodeller laget i Spania og Italia. Hensikten var å undersøke om de høyt kon-

serverte ikke-kodende elementene kunne gi vevsspesifikk uttrykking i sebrafisk fordi dette ville indikere at transkripsjonsfaktorgenene, som finnes i de høyt konserverte ikke-kodende elementene, kan assosieres med genregionen der de aktuelle type 2-diabetesrisikovariantene er lokalisert.

– Konklusjonen var oppsiktsvekkende. Det er ikke nødvendigvis slik at det genet som ligger nærmest til en risikovariant for type 2-diabetes er det rette genet. Vi fant at helt andre gener, som er lokalisert et stykke unna de genetiske risikovariantene, kan være genene som har en regulatorisk funksjon som medfører økt risiko for diabetes. Dette kan gi en ny forståelse av diabetesutvikling og kan på sikt få betydning for diagnose og behandling av pasientene, sier Pål Rasmus Njølstad.

Diabetesforskning i Bergen

Postdoktor Anja Ragvin er førsteforfatter på artikkelen som har bidrag fra 18 forfattere. Norske bidragsyttere kommer fra Sars-senteret for marin molekylær biologi, Bergen Center for Computational Science, Institutt for klinisk medisin og Senter for diabetesgenetikk, Barneklonikken, Haukeland universitetssykehus, samt Gades Institutt. Studien har vært støttet av Norges forskningsråd, Universitetet i Bergen, Helse Vest og Novo Nordisk Fonden.

Erlend Hem
erlend.hem@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Ragvin A, Moro E, Fredman D et al. Long-range gene regulation links genomic type 2 diabetes and obesity risk regions to *HHEX*, *SOX4*, and *IRX3*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 775–80.

Ordforklaringer

Genom er det totale genetiske materialet i et individ.

Genvariant er en endring av den normale DNA-sekvensen.

Genomvid assosiasjonsstudie, forkortes ofte GWAS for «genome-wide association study», er en undersøkelse av genetisk variasjon gjennom hele genomet, designet for å identifisere genetisk assosiasjon med observerte fenotyper (for eksempel en bestemt sykdom). Slike studier krever normalt to grupper deltakere: personer med sykdom (cases) og tilsvarende personer uten sykdom (controls).

Transkripsjonsfaktor er et protein som regulerer det første steget i uttrykkningen av et gen der budbringer-RNA (mRNA) komplementært til genet blir syntetisert ved hjelp av enzymet RNA-polymerase. For å produsere et funksjonelt protein blir transkripsjon etterfulgt av translasjon.

Enkelt nukleotidpolymorfisme (enkelt-basevariasjon, single nucleotide polymorphism, SNP) er vanlige enkeltbasevarianter i genkoden, definert som en allel (genvariant) som finnes i minst 1 % av befolkningen.

Artikkelen ble publisert 12.1. 2010 i det prestisjetunge tidsskriftet *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. © National Academy of Sciences, USA, 2009

Tips oss

Er du i ferd med å publisere eller har du nylig publisert i et internasjonalt tidsskrift? Send tips til erlend.hem@medisin.uio.no

www.tidsskriftet.no/
norskforskning