Overlege Torunn Fiskerstrand og professor Per Knappskog, henholdsvis første- og sisteforfatter på artikkelen. Foto Øyvind Blom, Haukeland universitetssykehus

Nytt sykdomsgen for kronisk diaré

En sjelden arvelig sykdom imiterer toksinindusert «turistdiaré» og kan gi ny forståelse for mekanismene bak Crohns sykdom og irritable tarm-syndrom.

En forskergruppe ved Haukeland universitetssykehus og Universitetet i Bergen har studert 32 medlemmer av en norsk familie som alle har kongenital kronisk diaré (1). Arvemønsteret er autosomt dominant, og den relativt milde tilstanden likner i mange tilfeller irritable tarm-syndrom. De affiserte har høy risiko for Crohns sykdom, mekanisk ileus og øsofagitt, foruten dehydrering og elektrolyttforstyrrelser i nyfødtp perioden.

Ved hjelp av SNP-matrisebasert koblingsanalyse og eksomsekvensering ble det hos alle affiserte påvist en feil i *GUCY2C*-genet, som koder for en kjent reseptor i tarmslimhinnen, guanilatsyklase C (GC-C). GC-C er reseptor for varmestabilt enterotoksin (ST) (fra *E. coli*), som forårsaker turistdiaré. Genfeilen c.2519G > T fører til at aminosyren serin i posisjon 840 i proteinet byttes ut med isoleucin (p.Ser840Ile).

Funksjonelle studier av det muterte proteinet i et in vitro-cellesystem viste at genfeilen har en aktiverende effekt på GC-C: Binding av både enterotoksinet og de endogene ligandene uroguanylin og guanylin førte til økt produksjon av cGMP intracellulært ved mutert versus normalt protein. Via en signalformingskjede aktiverer cGMP kloridkanalen cystisk fibrose-transmembranregulator (CFTR), med påfølgende økt sekresjon av klor, natrium og vann til tarmlumen. Økt cellulær produksjon av cGMP forklarer pasientenes diaré, men har også effekt på tarmmotiliteten og ser ut til å ha en proinflammatorisk virkning, enten via CFTR-mediert kloridsekresjon eller andre mekanismer.

– Kronisk diaré er en hyppig tilstand i befolkningen, men vi har lite kunnskap om etiologien bak de ulike formene, sier overlege Torunn Fiskerstrand ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland universitetssykehus. – I denne studien setter vi søkelys på *GUCY2C* som et nytt sårbarhetsgen for Crohns sykdom, mekanisk ileus

og funksjonelle tarmlidelser, slik som irritable tarm-syndrom. Hele GC-C-CFTR-signalveien er et interessant felt for videre studier av sykdomsmekanismene for disse tilstandene, sier hun. – Denne signalveien er også et interessant mål for behandling av diaré, og vi har lovende data med et kjent medikament.

Forskergruppen

Studien er forankret ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin ved Haukeland universitetssykehus. Forskergruppen, ledet av professor Per Knappskog, har gjennom mange år bygd opp kompetanse for søk etter nye sykdomsgener ved arvelige tilstander. *GUCY2C* er det sjette nye sykdoms-genet som gruppen har påvist. Senteret har nylig etablert dypsekvenseringsteknologi, som er et effektivt nytt verktøy i arbeidet med å identifisere nye sykdomsgener.

Det aktuelle prosjektet er et samarbeid mellom Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Seksjon for fordøyelsessykdommer ved Medisinsk avdeling og Barneklirikken og en forskergruppe i Bangalore, India, som har utført biokjemiske analyser av den muterte GC-C reseptoren.

Samarbeidet vil fortsette med studier på molekylært nivå og ved å undersøke genetisk variasjon i GC-C-CFTR-signalveien i biobankmateriale fra pasienter med Crohns sykdom og irritable tarm-syndrom. Disse studiene skjer i et samarbeid mellom norske og internasjonale forskergrupper.

Erlend Hem

erlend.hem@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI et al. Familial diarrhoea syndrome caused by an activating *GUCY2C* mutation. *N Engl J Med* 2012; 366. doi:10.1056/NEJMoa1110132.

Publisert først på nett 22.3. 2012.

Ordforklaringer

SNP-basert koblingsanalyse: Koblingsanalyse er en statistisk metode som brukes ved kartlegging av sykdomsgener. Man analyserer et visst antall genetiske varianter (markører) gjennom hele genomet og sammenlikner variantene hos flere syke og friske i en familie. Avanserte programmer regner ut sannsynligheten for at hver variant/genregion er koblet til sykdommen i familien. Sannsynligheten oppgis i LOD-skår (logaritmen av oddsratio), og en verdi > 3 indikerer signifikant kobling, dvs. at det er statistisk høy sannsynlighet for at familiens genfeil finnes i den aktuelle DNA-regionen. DNA-matriser som inneholder inntil en million genetiske varianter av typen enkelt nukleotidpolymorfismer (single nucleotide polymorphisms, SNP) brukes ved koblingsanalyse.

Eksomsekvensering: Helt ny sekvenseringsteknologi (dypsekvensering) hvor alle genetiske varianter i kodende regioner (eksoner) av genomet bestemmes i en prøve. Eksomene (eksomet) utgjør bare ca. 1,5 % av vårt totale genom, men man regner med at ca. 85 % av alle patogene genvarianter finnes i eller like inntil et eksom. Eksomsekvensering er derfor en effektiv analyse og er i ferd med å bli standardmetoden innen genetisk diagnostikk og forskning.

Artikkelen ble e-publisert 21.3. 2012 i *New England Journal of Medicine* (www.nejm.org), som er verdens høyest rangerte generelle medisinske tidsskrift. © *New England Journal of Medicine*