

Tenkegenet - genet som gir en ødeleggende neurodegenerativ sykdom

Av Aasmund Sudbø

Huntingtons sykdom (HS) er en arvelig sykdom som angriper hjernen. Sykdommen har gjenkjennelige symptomer som ufrivillige bevegelser, rykninger og ustø gange. Sykdommen rammer individ som har for mange repetisjoner av en molekyltriplett i et spesifikt gen i arvestoffet DNA. Rekka av identiske molekyltripleetter i genet blir kalt cag-rekke. Om man bærer på et gen med for lang cag-rekke er faren stor for å bli rammet av HS i ung alder og dør tidlig i livet. I nye studier er det tilhørende genet funnet i mange stadier i evolusjonshistoria. Første gang genet viste seg var for 550 millioner år siden, og genet finnes i alle dyrearter på jorda. Sykdommen HS kan være en tragisk følge av den evolusjonære prosessen, fordi en lang cag-rekke på sin plass i genet ser ut til å være en forutsetning for et velutviklet nervesystem.

Tidlige symptomene på Huntingtons sykdom (HS) kan være stemningssvingninger, konsentrasjonsvanskeligheter og hukommelsessvikt. For en bærer av genfeilen kan symptomene melde seg lenge før fylte 50 år, men de kan også komme senere i livet. Symptomene blir sakte verre og flere, med ufrivillige bevegelser, rykninger og ei ustø gange som blir beskrevet som en haltende «dans». Litt etter litt slutter kroppen å fungere, og stopper til slutt helt opp.

Det har lenge vært kjent at sykdomstilstanden skyldes feil et gen som blir kalt huntingtin. Alle mennesker har huntingtin, for det er viktig i utviklinga av nervesystemet i fosteret før fødsel. Men genet er litt forskjellig fra person til person, og de små forskjellene gjør at noen blir syke tidlig i livet og noen ikke. Friske folk har ei cag-rekke med mellom 8 og 35 tripletter etter hverandre i sitt huntingtingen. Et individ som bærer på et gen med flere enn 35 cag-tripleetter vil med stor sannsynlighet bli rammet av HS før andre alvorlige sykdommer melder seg.

HS er oppkalt etter George Huntington (1850-1916), legen som først beskrev den. Vi har to huntingtingen, ett arvet fra hver av våre foreldre, og det at et av de to genene har for mange cag-tripleetter er nok til å gi sykdommen. Hvert barn av en syk forelder har stor – 50% - sannsynlighet for å bære sykdomsgenet. Dette arvemønsteret fører til ett av 10 000 individ i Europa og Amerika er bærere av sykdommen.

Symptomene på HS kommer av at nevronene i corpus striatum og hjernebarken dør. Disse områdene i hjernen kontrollerer legemsbevegelse og kognitive funksjoner. Derfor dreier mye av forskninga på sykdommen seg om å kartlegge hvordan gener med mange cag-tripleetter kan forårsake slike skader, og om utvikling av legemidler som kan bremse sykdomsutviklinga.

Men hvordan kan et så skadelig gen overleve og arves gjennom stadig nye generasjoner? Det burde ha blitt luket ut gjennom evolusjonens naturlige seleksjon. Hvordan kan evolusjonen arbeide slik «på kanten av stupet»? Ligger det bedre overlevelse eller bedre forplantning for vår art i et gen med mange cag-tripleetter, men ikke for mange? Folk med sykdommen stiller seg også dette spørsmålet og vil gjerne vite svaret, enda de innser at et svar ikke vil gi dem noen kur.

De seneste forsøk på å løse denne gåten har gitt oss ny innsikt i den rollen genet har spilt i utviklinga av nervesystemet hos mennesket og andre organismer. Det viser seg at en lang cag-rekke i huntingtingenet ser ut til fremme funksjonen til nevroner, så lenge lengda på rekka holder seg under terskelen for sykdomsutbrudd. Ei genetisk forandring som kan gjøre oss «smartere» ser ut til å ha tragiske konsekvenser om den føres for langt.

Starten

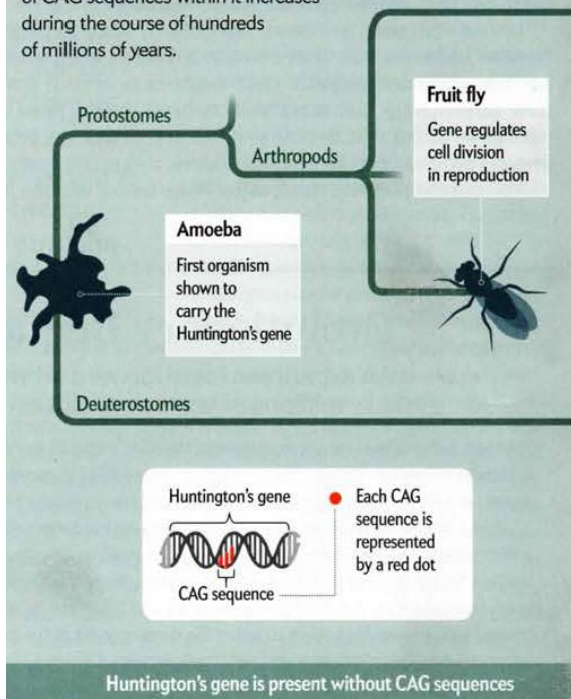
Det var rent detektivarbeid som førte til den nye innsikten om rollen som genet har hatt i utviklinga av nervesystemet. Forskerne måtte tenke seg 550 millioner år tilbake i evolusjonshistorien, da dyreriket delte seg i sine to hovedriker. Da fikk vi protostomer, de som utviklet seg til insekter, skalldyr og mollusker, og vi fikk deuterostomer, de som utviklet seg til virveldyr, fisk, fugler, amfibier, reptiler, pattedyr, primater og til slutt det moderne mennesket. Vi kan følge huntingtin-genet blant deuterostomene gjennom evolusjonen, og da øker tallet på identiske molekyltripleletter, akkurat i den posisjonen i genet som kan gi sykdom hos mennesker.

En art som lever i dag og som er en nær slektning av deuterostomerene er kråkebollen. I 2008 ble DNA-sekvensen for huntingtin-genet i kråkebollen dekodet. Det viser seg at genet faktisk starter med to cag-tripleletter! DNA-sekvensen for genet i kråkebollen er likevel ikke den samme som den tilhørende sekvensen hos mennesker. Kråkebollen har et svært enkelt nervesystem, og huntingtin-genet er mest vanlig utenfor nervevevet i dette vesenet. Dette kan tyde på at genet ikke var viktig for utviklinga av nervesystemet da protostomer og deuterostomer skilte lag i evolusjonshistoria.

En annen nålevende art med lange aner i evolusjonshistoria er lansettfisken. Arten var derfor blant dem som vår nasjonalhelt Fridtjof Nansen hadde studert før han i 1887 skrev sin doktoravhandling "The structure and combination of the histological elements of the central nervous system," et banebrytende bidrag til den tidlige nevrovitenskapen! I evolusjonsbiologien representerer lansettfisken et vendepunkt i utviklinga av nervesystemet, ved at den ikke er et virveldyr, men likevel har en nervestruktur som helt tydelig knytter sammen de to endene av dyret. Foran ender strukturen i en pose som kan se ut som noe som gjennom evolusjonen kan ha utviklet seg til en primitiv hjerne.

Biography of a Gene

What do we owe to the lowly amoeba? One hand-me-down bequeathed over the eons is the Huntington's gene—the same one that, in its aberrant form, is responsible for Huntington's disease in humans. The unmutated gene appears to contribute to development in early life and to building complex nervous systems. Its story, traced on a tree of life, documents an ever expanding number of biological roles for the gene as the number of CAG sequences within it increases during the course of hundreds of millions of years.



Biografien til et gen – Hva skylder vi den simple amøben? En arv fra de tidligste tider er huntington-genet, det samme genet som i forvrengt versjon er ansvarlig for Huntingtons sykdom hos mennesker. Det friske genet ser ut til bidra til utvikling tidlig i livet og til oppbygging av komplekse nervesystemer. Historien som er tegnet av genet på livets tre vitner om et stadig økende antall biologiske roller for genet, etter som antallet CAG-tripletter i genet har vokst i gjennom en periode på mange hundre millioner år.

DNA-sekvensen for huntingtin-genet i lansettfisker viser seg å ha to cag-tripletter etter hverandre, akkurat som i kråkeballen. Men lansettfiskens DNA-sekvens rundt cag-paret ligner på den som man finner hos virveldyr og hos mennesket. Proteinet som genet koder for finnes hovedsakelig i nervevev i lansettfisker, noe som tyder på at genet har bidratt til at den primitive hjernen har fått utvikle seg.

Det forskerne nå vet om huntingtin-genet hos virveldyr generelt er at tallet på cag-tripletter etter hverandre øker i organismer med mer velutviklet nervesystem, og mennesket har flest. Om vi ser på våre nærmeste slektninger i dyreriket finner vi 18 cag-tripletter hos grisen, 15 hos kua, 10 hos hunden, og 7 hos musa. For mange arter, for eksempel primater, finner vi variasjoner i cag-tallet innenfor samme art. Det hender også at cag-tallet øker når genet arves fra en generasjon til den neste.

Virveldyr representerer et nytt kapittel i evolusjonshistoria. Hjernen i et foster utvikler seg fra en hul struktur i embryoet som kalles nevrallrøret, og nyere forskning har vist at huntingtin-genet er involvert i det at nevrallrøret vokser fram. Nervestrukturer som ligner på nevrallrøret er nå også dyrket fram en cellekultur i glasskål.

CAG-tripletter hos mennesket

Noen tidlige forskningsresultater har gitt oss indikasjoner på at rekka av cag-tripletter i huntingtin-genet kan ha ei heilt anna rolle: Å styrke tanken. Disse oppdagelsene kom delvis som resultat av arbeidet som startet rundt 1970 med å finne genet hos mennesket. I 1993 ble genet isolert og DNA-

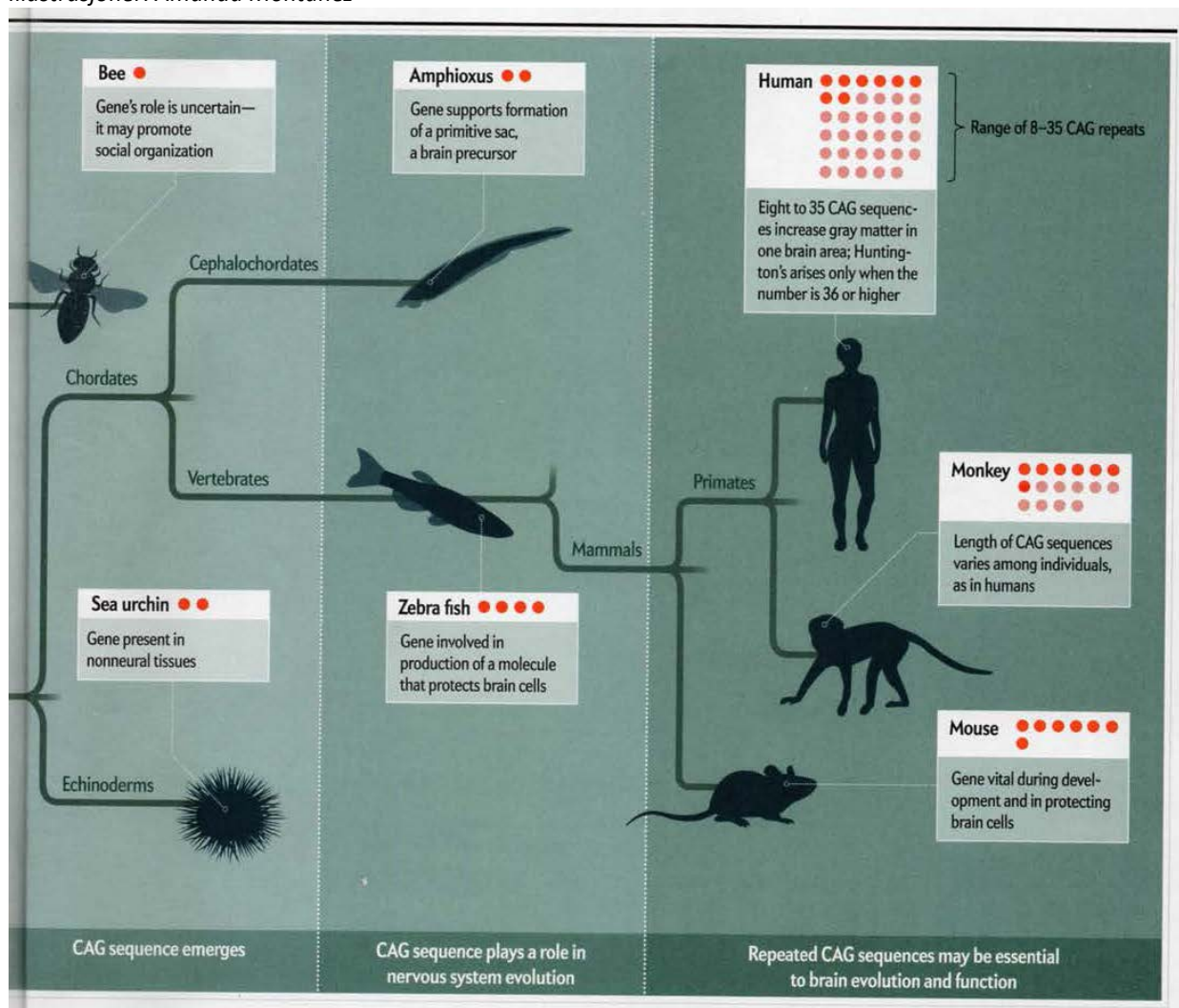
sekvensen bestemt. Da ble det nokså fort klart at folk med HS har ei rekke på minst 36 cag-tripletter, og det ble klart at lengden på rekka kunne øke fra en generasjon til den neste.

I 2008 tok interessen for ikke-patologiske effekter av cag-rekka seg opp, da to spesifikke hypoteser ble satt fram: At cag-rekka i huntingtin-genet hadde noe å gjøre med utviklinga og evolusjonshistoria til nervesystemet, og at ei lang cag-rekke genet i hjerneceller bedrer både kognitive ferdigheter og evne til sosial omgang. Disse hypotesene har siden da blitt bekreftet av eksperimentelle resultater.

Et studium har vist at hvert 17. individ har et ekstra langt huntingtin-gen, med mellom 27 og 35 cag-tripletter. Et slikt gen gir normalt ikke sykdomsutbrudd. Friske folk med mange cag-tripletter i genet har ofte mange nevroner i den delen av hjernen som heter globus palladius, en del som styrer planlegging og kontroll av bevegelse, og der overordnede kognitive prosesser foregår. Helt nylig har studier av cellekulturer i glasskål vist at nerveceller organiserer seg i strukturer som kan minne om nervesystemet, og at strukturene er mer komplekse om nervecellene har et gen med mange cag-tripletter.

Bærere av et gen som forventes å gi sykdomsutbrudd senere i livet har ofte uvanlig sterke kognitive evner. Et studium publisert i 2012 viste at folk med sykdomsgivende gen gjør det bedre på synstester og andre persepsjonstester enn folk med normale genvarianter, forutsatt at de testes før sykdomssymptomene har meldt seg.

Illustrasjoner: Amanda Montanez



Hjernehjelp

Den nyeste forskningen på huntingtin-genet har vært forsøk på kartlegging av hvilke oppgaver som genet tar seg av i hjernen. Studier av hjerneceller i glasskål har vist at et friskt gen styrker nevronene og hjelper dem til å tåle påkjenninger. Andre studier har vist at om genet blir slått av i hjernen til mus så fører det til celledød, og man observerer neurologiske symptomer som ligner på dem man ser i mus med den skadelige varianten av genet. Og det er vist at genet stimulerer produksjon av nevrotropisk faktor, et protein som finnes i hjernen og som medvirker til at forbindelser i hjernen etableres og nervesignaler overføres.

Det viktigste med huntingtin-genet er kanskje at det er mest aktivt i det første stadiet av utviklinga av embryoet. Enkelt sagt, uten det ville vi ikke ha vært født. Genet er i arbeid under gastrulering, det stadiet i fosterutviklinga da de ulike vevstypene i kroppen oppstår. Senere regulerer genet dannelsen av nye nerveceller og hjelper cellene til å henge sammen.

Ei cag-rekke som blir lenger og lenger uten stans er kanskje det viktigste gjennombrudd som huntingtin-genet har gjort i sin evolusjonshistorie. Men med dette følger faren for den ødeleggende sykdommen HS. Det blir likevel feil å si at HS skyldes en genfeil, når «feilen» har vært en drivkraft i den evolusjonsprosessen som har gjort oss til de tenkende mennesker vi er. Forståelsen av at huntingtin-genet er mer til lykke enn til last kan kanskje motvirke den stigma som ennå følger med Huntingtons sykdom.

Sammendrag en artikkel i Scientific American, august 2016, "Is Huntington's Disease an Unintended Consequence of Having a Highly Sophisticated Brain?" av Chiara Zuccato og Elena Cattaneo

<http://www.scientificamerican.com/article/is-huntington-s-disease-an-unintended-consequence-of-having-a-highly-sophisticated-brain/>

Kopi av artikkelen ligger her:

<http://www.mn.uio.no/fysikk/personer/vit/aas/tenkegenet/tenkegenetsciamaug2016p50.pdf>

Fullstendig oversettelse ligger her:

<http://www.mn.uio.no/fysikk/personer/vit/aas/tenkegenet/tenkegenetsciamaug2016p53nor.pdf>

Elektronisk versjon av sammendraget ligger her:

<http://www.mn.uio.no/fysikk/personer/vit/aas/tenkegenet/tenkegenetsciamaug2016p53sammendrag.pdf>

VIDERE LESNING:

"Molecular Mechanisms and Potential Therapeutical Targets in Huntington's Disease," Chiara Zuccato et al. in *Physiological Reviews*, Vol. 90, No. 3, pages 905-981; July 1,2010.

"An Evolutionary Recent Neuroepithelial Cell Adhesion Function of Huntingtin Implicates ADAMIO-Ncadherin," Valentina Lo Sardo et al. in *Nature Neuroscience*, Vol. 15, pages 713-721; May 2012.

FRA ARKIVET TIL SCIENTIFIC AMERICAN:

"The Enigma of Huntington's Disease," Elena Cattaneo, Dorotea Rigamonti and Chiara Zuccato; December 2002.