

Dynamiske mutasjoner ved arvelige neurodegenerative sykdommer

ARTIKKEL

NILSEN Ø

Sammendrag

Arvelige neurodegenerative sykdommer karakteriseres ofte ved sammenheng mellom neurologisk sykdomsmanifestasjon og amplifikasjon av spesielle basetripletter i forskjellige, definerte gener i pasientens arvestoff (DNA). Dette molekylærgenetiske fenomenet ble først beskrevet som årsak til spinal og bulbær muskelatrofi samt fragil X-syndrom i 1991. Siden den tid er 11 andre arvelige neurodegenerative sykdommer funnet assosiert med slike trinukleotidrepeterte (TNR) ekspansjoner. Korte cytosin-adenin-guanin (CAG)-ekspansjoner er karakteristisk for åtte forskjellige arvelige neurodegenerative sykdommer som vil bli gitt oppmerksomhet her. Disse sykdommene er: Huntingtons chorea, spinal og bulbær muskelatrofi, dentatorubropallidolysisk atrofi samt spinocerebellar ataksi type 1, 2, 3, 6 og 7.

I normalbefolkningen er TNR vist å være lengdepolymorfe elementer som nedarves stabilt. Ved de forannevnte sykdommer derimot, er de respektive TNR-elementene ustabile ved at TNR-elementene vokser ved meiotiske ekspansjoner og nye, økede, lengdevarianter manifesteres i neste generasjon. Disse sykdommene øker i alvorlighetsgrad med lavere debutalder i påfølgende generasjoner. Dette forklares molekylært ved at det er en klar omvendt korrelasjon mellom debutalder og TNR-ekspansjonens størrelse.

Basetripletten CAG koder for aminosyren glutamin (Gln, Q) og følgelig vil ekspansjon av antall CAG-tripletter føre til inkorporering av tilsvarende antall, sammenhengende, glutaminer i proteinets polypeptidkjede (polyglutaminstrekk). Proteiner som inneholder ekspanderte polyglutaminstrekk presipiterer på grunn av selvaggregering. Dette sees i sammenheng med selektivt tap og degenerasjon av nevronale celler.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no