

Ny kunnskap innen molekylær neurobiologi kan gi grunnlag for terapeutiske nyvinninger

Fra månesykdommer til molekylær genetikk

Mange neurologiske sykdommer har fra oldtiden vært forbundet med overtro. Epilepsi er nok det mest kjente eksemplet, men også mange andre tilstander ble oppfattet som forårsaket av onde makter eller overnaturlige påvirkninger. Katamenial epilepsi, dvs. det fenomen at mange kvinner med epilepsi får sine anfall i tilknytning til menstruasjonen, ble naturlig nok knyttet til månen. Vi vet nå, bl.a. på bakgrunn av norske studier, at svingningene i østrogen og progesteron direkte virker inn på hjernecellers eksitabilitet (1). Mer detaljerte studier viser at den hemmende effekten av progesteron skyldes en påvirkning av GABA-A-reseptorene i hjernen, der det finnes egne bindingssteder for progesteron. En enkelt endring i et gens basepar vil gi en endret proteinstruktur som medfører mindre effekt av den inhibitoriske transmitteren. Muligens har noen kvinner med katamenial epilepsi på genetisk grunnlag en mindre følsomhet for progesteron. Dette eksemplet er bare ett av mange som illustrerer sammenhengen mellom gamle observasjoner og moderne neurologi og nevrovitenskap.

Mange leger er i årenes løp blitt frarådet å spesialisere seg i neurologi, som har vært oppfattet som et fag der beskrivelse av symptomer og funn utgjorde det mest sentrale. Tidligere forstod man lite eller intet av de patofysiologiske mekanismene for de fleste neurologiske sykdommer. Behandling fantes kun for noen få sykdommer og hadde oftest begrenset effekt. Dette bildet har nå endret seg i betydelig grad. Det er nå mulig å behandle de fleste «store» neurologiske sykdommer, og genetisk kunnskap er i ferd med å revolusjonere vår forståelse av mekanismene bak sykdommene.

Kartleggingen av det humane genom har åpnet en ny æra for innsikt i hjernens funksjoner og sykdommer. Av de mer enn 30 000 identifiserte genene, hvorav mange ennå ikke har noen kjent funksjon, kommer ca. 40% til uttrykk i hjernen. Dette understreker hjernens kompleksitet, men også det fundamentale i flere neuronale prosesser. Mange av genene i menneskehjernen, bl.a. for ionekanaler og myelin, er de samme som hos svært enkle organismer (2). Denne kunnskapen har gjort det enda mer relevant å studere sentrale neurobiologiske funksjoner i enkle dyremodeller. Bruk av genmodifiserte dyr har bl.a. gitt større forståelse av Alzheimers sykdom.

For 30 år siden var Alzheimers sykdom en sjelden form for presenil demens som det ikke var noen behandling for. I dag vet vi at det finnes spesifikke genetiske forandringer som gir opphav til familiære sykdomsformer. En påvirkning av disse genetiske faktorene kan tenkes å være mulig. Sentralt i patogenesen er det at amyloid førerprotein (amyloid precursor protein (APP)) i hjerneceller spaltes på en uheldig måte og at det frigjøres et toksisk amyloid. Dette setter i gang flere prosesser som til slutt fører til at hjernecellen dør. Enzymene som spalter APP-molekylet er nå kjent, og medikamenter som påvirker denne prosessen på en gunstig måte, er under utvikling. Etter hvert vil det også kunne bli mulig å påvirke de involverte genene direkte (3).

For mange av sykdommene er det langt frem når det gjelder direkte genterapi, men genetisk kartlegging av risikoen for å få en gitt sykdom vil gi mulighet til å påvirke risikofaktorer. Ved Alzheimers sykdom vet vi at varianter av genet for apolipoprotein E vil medvirke til å øke eller minske sannsynligheten for å utvikle sykdommen. Ved Parkinsons sykdom er det også identifisert gener

som øker sannsynligheten for å få sykdommen. På samme måte som at noen synes å være beskyttet mot å få lungekreft selv etter å ha røkt et langt liv, og andre synes å være særlig disponert for røykingens skadevirkninger, kan det tenkes at ytre faktorer som pesticider og kolesterol bidrar til sykdomsutvikling hos personer som er disponert for Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom.

Den nye kunnskapen om genetiske forhold ved neurologiske sykdommer vil på sikt kunne gi helt nye og helbredende terapiformer. Dagens terapimuligheter ved epilepsi, Parkinsons sykdom, myastenia gravis, Alzheimers sykdom, hjerneslag og multipel sklerose er i det alt vesentlige symptomatiske. Den rivende utviklingen innen moderne molekylær og genetisk neurobiologi vil kunne endre dette. Sannsynligvis vil det finnes fellestrekk som kan danne grunnlag for terapeutiske nyvinninger som gjelder flere typer sykdommer, bl.a. gjennom å motvirke nevrodegenerasjon og å stimulere regenerasjon.

I dette nummer av Tidsskriftet starter en artikkelserie om neurologi og genetikk. Stein Ivar Mellgren & Christian A. Vedeler omtaler kartleggingen av den genetiske bakgrunn for flere polynevropatier (4). På dette feltet er jo Norge blitt verdenskjent gjennom arbeidene til Sigvald Refsum og sykdommen som bærer hans navn. På bakgrunn av genetiske undersøkelser vet vi nå at den sykdom som Refsum beskrev, er mer heterogen enn opprinnelig antatt og at flere gener er involvert. Også mange av de arvelige muskelsykdommene er nå genetisk karakterisert og viser seg å være heterogene, slik Laurence Bindoff & Nils Erik Gilhus beskriver (5). Dette har gitt nye muligheter for eksakt genetisk diagnostikk. Utfordringen er nå å knytte denne kunnskapen opp mot nye behandlingsstrategier.

De etiske problemer knyttet til den nye forståelse av geners betydning for neurologiske sykdommer må ikke undervurderes. Den medisinske utviklingen og den etiske vurderingen må gå mest mulig parallelt. Det er verken ønskelig eller realistisk å stoppe genetisk forskning som også gir store muligheter for forståelse og behandling av neurologiske lidelser. Vi er inne i en spennende tid for faget neurologi der oldtidens månesykdommer nå forklares med basal molekylær genetikk.

Leif Gjerstad

leif.gjerstad@klinmed.uio.no

Erik Taubøll

erik.tauboll@rikshospitalet.no

Leif Gjerstad (f. 1946) er professor ved Universitetet i Oslo og seksjonsoverlege ved Neurologisk avdeling, Rikshospitalet.

Erik Taubøll (f. 1957) er assisterende avdelingsoverlege ved Neurologisk avdeling, Rikshospitalet.

Litteratur

1. Taubøll E, Lindstrøm S. The effect of progesterone and its metabolite 5-alpha-pregnan-3 alpha-ol-20-one on focal epileptic seizures in the cat's visual cortex in vivo. *Epilepsy Res* 1993; 14: 17–30.
2. Cravchik A, Subramanian G, Broder S, Venter C. Sequence analysis of the human genome. Implications for the understanding of nervous system function and disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1772–8.
3. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353–6.
4. Mellgren SI, Vedeler C. Hereditære nevropatier. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2585–7.
5. Bindoff L, Gilhus NE. Arvelige muskelsykdommer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2588–92.