

Mange hjernegener på X-kromosomet

X- og Y-kromosomene skilte lag for omkring 300 millioner år siden. Nå er tiden kommet for å sammenlikne dem.

Store deler av menneskets arvemateriale ble gjort kjent i 2001, men først nå foreligger en nesten komplett DNA-sekvens av X-kromosomet (1). Denne er ventet å gi svar på en rekke spørsmål om menneskets evolusjon og utvikling.

Hunnpattedyr har to X-kromosomer, hannpattedyr har ett X- og ett Y-kromosom. Hos hunner blir ett av kromosomene tilfeldig inaktivert i somatiske celler. Alvorlighetsgraden av X-kromosombundne sykdommer avgjøres derfor hos hunndyr av hvilket X-kromosom som er inaktivert i de forskjellige celler. Hos hanndyr vil ofte X-bundet sykdom være lettere identifiserbar, siden de bare har ett X-kromosom.

Foreløpige studier av sekvensen antyder at en høy andel av proteinene som er viktige for hjernens funksjon finnes på X-kromosomet. Av 221 kjente gendefekter som kan føre til mental retardasjon, sitter 10 % på X-kromosomet, som bærer mindre enn 4 % av kjente gener. Hvorfor er det slik?

En hypotese er at X- og Y-kromosomene en gang var like. For ca. 300 millioner år

siden begynte kromosomene å akkumulere gener som definerer kjønn, og gradvis ble de forskjellige. På ett tidspunkt var kromosomene blitt så ulike at de ikke lenger klarte å utveksle genetisk materiale under kjønns-celledanningen. Dette førte til at X-kromosomet ble veldig stabilt, men samtidig kraftig eksponert for evolusjonens krefter. Hver gang et X-kromosom vandret gjennom et hanndyr, ble nye mutasjoner utprøvd, med mulighet for reproduktiv gevinst og rask spredning av varianten. Siden intelligens og sosiale ferdigheter er viktig for menneskets reproduksjon, er gener relatert til hjernefunksjoner blitt opphopet på X-kromosomet.

Uansett hva som er forklaringen – forskerne har nå fått presentert en DNA-sekvens som gir mulighet for en mer avansert tilnærming til menneskets utvikling og evolusjon enn tidligere.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Ross M, Grafham DV, Coffey AJ et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 2005; 434: 325–37.

Potensmiddel motvirker hjertehypertrofi i mus

Legemidlet sildenafil, bedre kjent som Viagra, utøver sin effekt ved å øke nivået av syklisk guanosinmonofosfat (GMP). Museforsøk tyder på at denne effekten kan utnyttes til å motvirke hjertehypertrofi.

Når hjertemuskelen utsettes for økt blodtrykk, svarer den ved å øke i volum. Hjertemuskelhypertrofi er forbundet med økt risiko for hjertesykdom, med dysfunksjon og svikt. Identifisering av strategier for å motvirke eller reversere hjertemuskelhypertrofi har lenge vært en prioritert oppgave innen hjertesviktforskningen.

I en studie fra USA ble sildenafil studert i en musemodell med hjertehypertrofi (1). Midlet økte nivået av syklisk GMP ved å hemme fosfodiesterase-5A, som bryter ned syklisk GMP. Det økte nivået av syklisk GMP bedret, via ulike mekanismer, hjertefunksjonen hos mus som hadde vært utsatt for høyt blodtrykk i lengre tid. Hos mus med etablerte hypertrofiske forandringer førte behandlingen til en reversering av hjertehypertrofien.

– Dette er et interessant funn som helt sikkert vil generere nye studier. Ikke bare rettes søkelyset mot nye virkninger av sildenafil, resultatet gir også innsikt i hvordan GMP virker i hjertet og i molekylære prosesser som er involvert i utvikling av hjertehypertrofi, sier professor Åsmund Reikvam ved Institutt for farmakoterapi, Universitetet i Oslo.

– Det spør om disse sildenafil-effektene også gjelder hos mennesker. Sildenafil er lite aktuelt som hjertemedikament, men kanskje andre substanser som hemmer fosfodiesteraser kan bli medikamenter for behandling av ulike typer hjertehypertrofi, f.eks. familiær hypertrofisk kardiomyopati. Det er langt frem før dette kan avklares, men det blir spennende å følge denne forskningen videre, sier Reikvam.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Takimoto E, Champion HC, Li M et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005; 11: 214–22.

Leger overser bipolar sykdom

Bipolar sykdom innebærer vekslende mellom depressive og maniske episoder. Ved screening for depresjon i allmennpraksis er det viktig å inkludere spørsmål om tidligere maniske episoder for ikke å overse diagnosen.

I en prospektiv screeningstudie fra USA ble 1 150 pasienter i alderen 18–70 år som søkte primærlege inkludert (*JAMA* 2005; 293: 956–63). I klinikken opptaksområde bodde det hovedsakelig fattige, spansktalende personer.

Prevalensen av bipolar sykdom var 9,8 %, og det var ingen forskjell med henblikk på alder, kjønn eller etnisitet. En gjennomgang av journalene viste at 49 % av dem med positivt screeningresultat enten hadde depresjon eller et depressivt symptom registrert i journalen, men ikke i noen av tilfellene var bipolar sykdom blitt vurdert.

Å gi monoterapi med et antidepressivum til pasienter med bipolar sykdom kan utløse konfusjon eller mani. Det er derfor viktig å stille diagnosen før behandlingsstart.

Grad og varighet av diabetes avgjør risiko for urinveisinfeksjon

Det finnes ingen prospektive studier av risiko for urinveisinfeksjon og asymptomatisk bakteriuri ved diabetes mellitus. I en studie fra Washington ble over 200 kvinner med diabetes og 800 kvinner uten i alderen 55–75 år inkludert (*Am J Epidemiol* 2005; 161: 557–64). De ble undersøkt ved inklusjon og med to årlige kontroller i to år.

Insidensen av urinveisinfeksjon per 100 personår var 12,2 for kvinner med diabetes og 6,7 for friske (RR = 1,8; 95 % KI 1,2–2,7). Tilsvarende insidens for asymptomatisk bakteriuri var henholdsvis 6,7 og 3. Den økte risikoen var særlig til stede hos kvinner med lang sykdomsvarighet (> 10 år) som brukte insulin, sammenliknet med ikke-diabetiske kvinner. Det var derimot ingen sammenheng mellom nivå av Hb A_{1c} og urinveisinfeksjon eller asymptomatisk bakteriuri.

Forfatterne konkluderer derfor med at risikoen er økt hos postmenopausale kvinner med diabetes som har hatt sykdommen lenge og må bruke insulin, men ikke med aktuell glukosekontroll.

Kvalitet viktigere enn gratis tilgang

Forfattere mener at tidsskriftets kvalitet er viktigere enn om det har gratis tilgang (open access) (*BMJ* 2005; 330: 756–9). Det viser en studie blant 28 tilfeldig valgte forfattere som hadde sendt manus til *BMJ* i 2003.

Forfatterne var godt kjent med prinsippet om gratis tilgang og støttet dette, men få hadde sendt manus til andre tidsskrifter med gratis tilgang enn *BMJ*.