

Muskelprotein med viktige oppgaver

Proteinet titin er en viktig del av muskelsarkomerers struktur. En ny studie viser at proteinet også regulerer gen-ekspressjon i muskelceller.

En muskels kontraktile enhet, sarkomeren, inneholder bl.a. kroppens største protein titin. Titin gir muskelsarkomeren stabilitet og elastisitet. I tillegg har proteinet en rekke bindingssteder for andre sarkomerproteiner og fungerer som en mal for sarkomerdannning. Titin inneholder også et katalytisk sete med ukjent funksjon.

I en ny studie har titins serin-/treoninkinasedomene blitt nærmere undersøkt (1). Resultatene viser at titin deltar i en viktig tilbakereguleringsmekanisme, som regulerer muskelens oppbygging i forhold til aktivitet.

– Titinmolekylet går fra Z-linjen til M-linjen og serin-/treoninkinasedomene ligger nær M-linjen. Studien viser at mekaniske stimuli regulerer åpning av det katalytiske setet på samme vis som kjemiske stimuli. Mekanisk åpning av setet tillater binding av sinkfingerprotein Nbr1, som binder to andre proteiner, p62 og MURF2, og så lenge muskelen er aktiv, dvs. strekkes, blir disse proteinene bundet til muskel, sier professor Laurence Bindoff ved Nevrolo-

gisk avdeling, Haukeland Universitets-sjukehus.

– Ved inaktivitet blir MURF2 ikke bundet og omlokalisert til kjernen hvor det binder transkripsjonsfaktoren serumresponsfaktor. Denne faktoren regulerer flere muskelspesifikke gener, og studien viser at ved MURF2-binding blir transkripsjon og sannsynligvis proteinsyntese av disse nedregulert. I studien undersøkte man hovedsakelig celler i kultur, men det ble også bekreftet at mutasjon i kinasedomene kunne forårsake en autosomalt dominant muskelsykdom, som tidligere er beskrevet hos to familier.

Studien viser hvordan genekspressjon kan reguleres av mekaniske stimuli via signaloverføring fra kontraksjonsapparat til kjernen, og at titin spiller en sentral rolle. Den viser således en mekanisme hvor proteinomsetning blir regulert av muskelaktivitet. Dette kan være viktig i utviklingen av myopati og hjertesvikt, sier Bindoff.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Lange S, Xiang F, Yakovenko A et al. The kinase domain of titin controls muscle gene expression and protein turnover. *Science* 2005; 308: 1599–603.

Primær thyreoideacancer etter strålebehandling

Moderne kreftbehandling av barn har sin pris. Mange blir friske, men noen får en ny kreftsykdom som følge av stråledosen.

Barn som strålebehandles for kreft har økt risiko for å utvikle thyreoideacancer i voksen alder. Det viser en pasientkontrollundersøkelse utgått fra en stor oppfølgingsstudie av barn som har hatt kreft (1). Risikoen er imidlertid ikke proporsjonal med stråledosen.

Forskerne identifiserte 69 personer som hadde utviklet thyreoideacancer minst fem år etter at de ble behandlet for barnekreft. For hver pasient plukket de ut fire parede kontrollpersoner. Risikoen for thyreoideacancer var omkring tidoblet hos dem som hadde fått strålebehandling mot hode- og halsområdet i dose opptil 20–29 Gy, og størst hos dem som hadde fått kreft før de fylte ti år. For stråledoser over 30 Gy sank risikoen. Denne reduksjonen kan sannsynligvis forklares ved at så sterk stråling dreper cellene.

– I dag overlever omkring 75 % av alle

barn som får kreft, sier overlege Finn Wesenberg ved Barneklubben, Rikshospitalet. – Men prisen de må betale kan være høy, bl.a. utvikling av sekundære kreftformer.

Wesenberg forteller at Norge ikke har nasjonale retningslinjer for oppfølging av barn med kreft. – De fleste behandlingsetene kontrollerer pasientene jevnlig frem til de blir 18 år. Deretter mangler vi gode rutiner. Vårt mål er at alle som er ferdigbehandlet for sin kreftsykdom får en oversikt over hvilken behandling de har fått, og hvilke problemer som de kan få også i voksen alder. Kontrollene kan styres av fastlegen eller ved egne seksjoner for langtidsoppfølging. Radiumhospitalet er foreløpig den eneste enheten som har etablert et slikt tilbud, sier Wesenberg.

Ragnhild Ørstavik

ragnhild.orstavik@fhi.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005; 365: 2014–23.

Medisinske nyheter fra internasjonale tidsskrifter: Tips eller innlegg på inntil 300 ord kan sendes
erlend.hem@medisin.uio.no

Fødselsdepresjon hos fedre

Barn av fedre som hadde postnatal depresjon, får oftere depresjoner og atferdsproblemer enn andre. Det viser en longitudinell studie av et representativt utvalg britiske barn og deres foreldre (*Lancet* 2005; 365: 2201–5).

Over 20 000 mødre og fedre svarte på spørreskjemaer regelmessig under graviditeten og i de første barneårene. Forskerne brukte et kjent, validert spørreskjema for å kartlegge postnatal depresjon (Edinburgh Postnatal Depression Scale), mens barnas emosjonelle og atferdsmessige utvikling ble målt da de var 3 1/2 år. Risikoen for forstyrret utvikling var omkring dobbelt så høy hos barn av fedre med postnatal depresjon, selv etter at man hadde justert for den samme lidelsen hos mor.

Røyking forverrer prognosen ved multipel sklerose

Flere prospektive studier har vist at røyking øker risikoen for å utvikle multipel sklerose. Nå ser det ut som det er en enda sterkere sammenheng mellom røyking og prognose hos dem som allerede er syke (*Brain* 2005; 128: 1461–5).

Britiske forskere identifiserte 200 pasienter med nylig diagnostisert multipel sklerose fra den britiske allmennpraktikerdatabasen og sammenliknet dem med nesten 2 000 kontrollpersoner.

Risikoen for å få sykdommen var økt med 30 % hos dem som noen gang hadde røykt. Når de så på sykdomsutviklingen de første tre årene, hadde røykerne over tre ganger så høy risiko for å få sekundær progredierende multipel sklerose, en mer alvorlig variant av sykdommen.

Folat påvirker ikke inflammasjonsmarkører

Forhøyet homocysteinnivå i blodet er en selvstendig risikofaktor for hjerte- og karsykdommer. En av forklaringene kan være at homocystein påvirker betennelsesaktiviteten, slik at det lettere dannes plakk i åreveggene.

Nederlandske leger har undersøkt hvorvidt tilskudd av folat kan påvirke inflammasjonsmarkører (*Arch Intern Med* 2005; 165: 1388–94). Halvparten av rundt 500 deltagere med forhøyet homocysteinnivå fikk folattilskudd, den andre halvparten placebo. Intervensjonen førte til en signifikant reduksjon i homocysteinnivået, men ingen endringer i CRP eller andre inflammasjonsmarkører.

Funnene svekker hypotesen om at sammenhengen mellom homocystein og aterosklerose skyldes økt inflammasjonsaktivitet.