

Databaser om DNA-varianter

Et svært stort antall genetiske haplotyper er tilgjengelig for forskning i databasen HapMap. En tilsvarende norsk database er under oppbygging.

Menneskets genom viser stor grad av individuell variasjon. Ulike varianter er trolig assosiert med forskjellig fysiologi, psykologi, atferd og sykdomsutvikling. Hittil er ca. sju millioner enkeltnukleotidpolymorfismer verifisert. Pga. denne store variasjonen er det med dagens metoder uoverkommelig å teste hver enkelt variant i assosiasjonsstudier.

Det finnes kromosomdelere som ikke er blitt rekombinert gjennom historien (koblingsulikevekt). Derfor kan flere DNA-varianter (haplotyper) indirekte analyseres samtidig, noe som reduserer arbeidsmengden. Med utgangspunkt i verifiserte enkeltnukleotidpolymorfismer i ikke-rekombinerte DNA-fragmenter har nå en rekke haplotyper blitt identifisert og publisert i databasen HapMap.

I en britisk studie er kvaliteten på slik informasjon testet med empiriske og simulerte datasett (1). Resultatene viste at databasen hadde nok informasjon til at vanlige varianter ble fanget opp. Varianter med en allelfrekvens under 5 % var vanskeligere å identifisere.

Ulik sykdomsrisiko i ulike befolkninger

En genetisk haplotype gir ulik risiko for hjerteinfarkt i ulike befolkningsgrupper.

Samspeillet mellom ulike genetiske varianter og sykdom er ikke avklart. En hypotese er at flere ulike varianter bidrar i forskjellig grad ved vanlige sykdommer, slik som diabetes og kreft. I en metaanalyse er det vist at stort sett er de samme variantene til stede ved vanlige sykdommer i ulike befolkningsgrupper (1).

I en studie der flere genvarianter er tenkt å kunne bidra til sykdomsutvikling, kan det være vanskelig å identifisere sentrale enkeltnukleotidpolymorfismer. Andre varianter som også bidrar til sykdommen, kan være til stede og dermed bidra i ulik grad i forskjellige populasjoner.

I en studie fra Island var en bestemt haplotype i genet LTA4H assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt i forskjellige befolkningsgrupper (2). Denne haplotypen fører til en oppregulering av leukotrienreaksjonsveien som er assosiert med hjerteinfarkt.

Den sykdomsassosierte haplotypen var til stede hos 27 % av amerikanere med euro-

– De store folkesykdommene har sitt opphav i et samspill mellom varianter av ulike gener. Assosiasjonsstudier er svært krevende, fordi statistisk sikkerhet fordrer en kombinasjon av et stort antall markører og et relativt stort antall individer. Dette området er nå gjenstand for intens metodeutvikling, sier professor Eivind Hovig ved Universitetet i Oslo.

– Enhver populasjon har sin egen genetiske konstitusjon, noe som gjør at internasjonale databaser for markører og frekvenser ikke er like gyldige. En forutsetning for å adressere kompleks arv i den norske populasjonen er derfor kunnskap om norske genotyper. Vi har begynt å bygge opp en fritt tilgjengelig norsk database for slik informasjon (2). Vi håper den blir verdifull etter hvert som vitenskapelige grupper bidrar med markørinformasjon, sier Hovig.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Zeggini E, Rayner W, Morris AP et al. An evaluation of HapMap sample size and tagging SNP performance in large-scale empirical and simulated data sets. *Nat Genet* 2005; 37: 1320–2.
2. http://pubgeneserver.uio.no:8070/snp_nor/snp_nor_servlet (19.1.2006).

peisk avstamning, men hos bare 6 % av afroamerikanere. Afroamerikanere med denne haplotypen hadde tre ganger økt risiko for hjerteinfarkt, mens populasjoner med europeisk avstamning hadde bare 1,2 ganger økt risiko ($p = 0,02$).

Forfatterne forklarer funnet med at det sannsynligvis finnes andre genvarianter i den afroamerikanske enn i den europeiske populasjonen som sammen med LTA4H-haplotypen fører til økt risiko og at haplotypen forholdsvis nylig er blitt inkludert i den afrikanske genpoolen. Resultatene indikerer at det sannsynligvis er gunstig å analysere genvarianters assosiasjon til sykdom på tvers av etniske grupper.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Bjørheim J. Enkeltnukleotidpolymorfismer uavhengig av etnisk tilhørighet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 985.
2. Helgadóttir A, Manolescu A, Helgason A et al. A variant of the gene encoding leukotriene A4 hydrolase confers ethnicity-specific risk of myocardial infarction. *Nat Genet* 2006; 38: 68–74.

Jerntilskudd i utviklingsland

I dag anbefales rutinemessig tilskudd av jern og folsyre til barn under to år i land der anemi er utbredt. Men resultater fra nye studier viser at man kanskje bør være mer tilbakeholdne (*Lancet* 2006; 367: 133–43 og 144–52).

I Zanzibar, der forekomsten av malaria er høy, førte tilskudd av jern og folsyre til økt dødelighet. Derimot så man ingen effekt av intervensjonen i Nepal, som har lav forekomst av malaria. Det er mulig at jerntilskudd hemmer effekten av antimalaria-medikamenter.

Forfatterne av en lederartikkel berømmer studiene for sin kvalitet og konkluderer med at man heretter bør begrense tilskuddene til barn med anemi og til områder der det er lav forekomst av malaria.

Beinvev er best

Pålitelig diagnostikk og behandling ved kronisk osteomyelitt krever dyrking av bein, ikke bløtvev (*Arch Intern Med* 2006; 166: 95–100). Slik konkluderer forskerne som har analysert prøver fra bein og omliggende bløtvev hos 100 pasienter. Dyrking av bein-celler gav mikrobiologiske resultater i 96 % av tilfellene, mens resultatet fra de andre prøvene bare samsvarte i 30 %.

Til nå har det vært vanlig å ta beinprøver, men enkelte mindre studier har antydnet at bløtvev er like bra. Derfor er det viktig å få fastslått at prøver av bein er nødvendig og fortsatt bør være rutinen.

Spiseforstyrrelser

Svangerskapskomplikasjoner kan ha betydning for patogenesen ved spiseforstyrrelser (*Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 82–8). Italienske epidemiologer har gjennomført en blindet studie av svangerskaps- og fødejournalene til mødrene av en gruppe pasienter med anoreksi, en gruppe med bulimi og en gruppe friske kontrollpersoner.

En rekke komplikasjoner hadde signifikant sammenheng med utvikling av spiseforstyrrelser, men disse var forskjellige for de to typene. Flere komplikasjoner samtidig var dessuten assosiert med tidligere debut av sykdommen.

Forfatterne diskuterer mulige biologiske sammenhenger mellom fødselskomplikasjoner og utvikling av spiseforstyrrelser hos barnet.