

Parasitt-RNA i genterapi mot mitokondriesykdom?

Protozoer som er i stand til å importere tRNA inn i mitokondriene, kan gi nye muligheter for behandling av mitokondriesykdommer hos mennesker.

Mutasjoner i mitokondrienes tRNA-gener er forbundet med flere uheldige nevro-mypatier og stoffskiftesykdommer ned-arvet fra mor. De cellulære konsekvensene av slike mutasjoner er svekket mitokondriell proteinsyntese og akkumulering av unormale translasjonsprodukter. For å helbrede mitokondriesykdommer er søkelyset rettet mot mekanismer som kan tilføre funksjonelt tRNA til de dysfunktionelle mitokondriene. Nå har indiske forskere studert effekter av et proteinkompleks fra protozoen *Leishmania tropica* på import av tRNA inn i mitokondrier i affiserte humane celler (1).

Et proteinkompleks ansvarlig for import av RNA ble isolert fra mitokondriene i *Leishmania*. Hybridcellelinjer som inneholdt mitokondrier med mutasjoner som i MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibres) og KSS (Kearns-Sayre syndrom), ble inkubert med proteinkomplek-

set. Komplekset ble tatt opp av cellene og transportert til mitokondriene. Dette førte til at mitokondriene ble i stand til å importere funksjonelt tRNA fra cytosol, noe som gjenopprettet normal mitokondriefunksjon og ga fenotypisk tilnærmet normale celler.

– Dette representerer en helt ny tilnærming til mulig terapi for mitokondriesykdommer, og burde kunne brukes på mange forskjellige slike sykdommer, sier forskningssjef Anders Høgset ved PCI Biotech i Oslo.

– Det er selvfølgelig et stykke frem til at metoden kan benyttes i behandling av pasienter. Man kan imidlertid tenke seg prinsippet brukt i form av gen- eller celledterapi hvor pasientens celler blir tilført gener som koder for en slik transportmekanisme som fenotypisk vil korrigere for pasientens defekt i mitokondriell proteinsyntese, sier Høgset.

Trine B. Haugen

trine.b.haugen@hf.hio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Mahata B, Mukherjee S, Mishra S et al. Functional delivery of a cytosolic tRNA into mutant mitochondria of human cells. *Science* 2006; 314: 471–4.

En antioksidant med livsforlengende effekt?

Resveratrol ser ut til å motvirke de uheldige effektene av fet mat. Det viser musestudier.

Mus som får en høykaloridiett, får normalt de samme helseskadelige effektene som mennesker. Men dersom de i tillegg får stoffet resveratrol i høye doser, motvirkes disse helseskadelige effektene. Musene lever lenger, har god motorisk funksjon og utvikler ikke diabetes i samme grad som de andre, ifølge en ny amerikansk studie publisert i *Nature* (1).

– Det er vel kjent fra en rekke eksperimentelle studier at energirestriksjon gir redusert fedme, mindre sykkelighet og sterk økning av livslengde. Det er beskrevet en rekke gener som kan være involvert i denne livsforlengende effekten av redusert energitilførsel. Ett av disse genene (SIRT1) koder for en deacetylase som er viktig for histoners funksjon og dermed transkripsjon av visse gener, sier professor Christian Drevon ved Avdeling for ernæringsforskning ved Universitetet i Oslo.

– Joseph Baur og medarbeidere har i denne nye studien vist at antioksidanten

resveratrol gitt i føret til mus som har en høyfettkost og betydelig vektøkning, fører til at musene får en livslengde på samme nivå som om de skulle fått en fettfattig kost. Dessuten forårsaker inntak av resveratrol en rekke andre gunstige effekter hos de fete musene, så som bedret motorisk koordinasjon, økt insulinsensitivitet, mindre organpatologiske trekk og økt antall mitokondrier. Alle disse endringene fant sted bare pga. ekstra tilførsel av et næringsstoff som bl.a. finnes i bær og nøtter, og uten at det forelå noen reduksjon i kroppsvekt.

Selv om det er lite sannsynlig at man har helt tilsvarende effekt hos menneske, gir den nye artikkelen innsikt i mekanismer som kan være av betydning for de komplikasjonene som oppstår ved fedme, sier Drevon.

Åslaug Helland

ahelland@ulrik.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Baur JA, Pearson KJ, Price NL et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337–42.

Angiogenese og hjerteklaffer

Hjerteklaffer er normalt uten blodårer, og oksygentilførselen skjer via diffusjon fra blodstrømmen. Ved visse typer hjertesykdom uttrykker hjerteklaffene stoff som fremmer angiogenese, og hjerteklaffene blir tykkere og stivere. I en ny studie har man vist at angiogenese normalt blir hemmet av den antiangiogenetiske faktoren chondromodulin-I (Nat Med 2006; 12: 1151–9).

Forfatterne fant at mangel på chondromodulin-I ikke hadde noen effekt på unge mus, men resulterte i økt angiogenese og tykkere hjerteklaffer i eldre mus. I tillegg så man økt tetthet av små blodårer i klaffer der chondromodulin-I var fraværende.

Resultatene tyder på at angiogenesehemmere som chondromodulin-I er viktige for å opprettholde hjertets normale funksjon ved å hemme angiogenese i hjerteklaffene.

COX-2-hemmer – for og mot

I APC-studien ble 2 000 pasienter randomisert til placebo, 200 mg eller 400 mg celekoksib to ganger daglig etter polypektomi (N Engl J Med 2006; 355: 873–84).

Etter tre år hadde henholdsvis 61 %, 43 % og 38 % utviklet nytt adenom. Alvorlige uønskede hendelser forekom hos henholdsvis 19 %, 20 % og 23 % av pasientene. Risiko for kardiovaskulære hendelser ved bruk av celekoksib var 2,6 ganger høyere i lavdosegruppen (95 % KI 1,1–6,1) og 3,4 ganger høyere i høydosegruppen (95 % KI 1,5–7,9) sammenliknet med placebo.

Selv om celekoksib reduserer risiko for polypper i colon, anbefales ikke rutinemessig bruk pga. økt hjerte- og karrisiko.

COX-2-hemmer forebygger tykktarmspolypper

Medikamentell forebygging av tykktarmskreft kan redusere mortaliteten av sykdommen i befolkningen. I PreSAP-studien ble 1 561 pasienter randomisert til placebo eller celekoksib 400 mg daglig etter å ha fjernet et adenom i colon (N Engl J Med 2006; 355: 885–95).

Etter tre år ble det hos 34 % av pasientene i intervensjonsgruppen og hos 49 % i placebogruppen påvist nytt adenom ved koloskopi (RR 0,64), mens raten for påvist høygradig adenom var henholdsvis 5 % og 10 % (RR 0,49). Risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser var større, men ikke signifikant, i celekoksibgruppen (RR 1,3).

Daglig bruk av 400 mg celekoksib synes å redusere forekomsten av polypper i tykktarmen tre år etter polypektomi.