

Nytt gjennombrudd i schizofreniforskning



Norske forskere har bidratt til oppdagelse av nye genvarianter som øker risikoen for schizofreni.

I de siste par årene har man identifisert en rekke sykdomsgener relatert til bl.a. kreft, diabetes og hjertesykdom ved hjelp av genomvide assosiasjonsstudier. Forskerne har imidlertid ennå ikke identifisert vanlige genvarianter forbundet med psykiske sykdommer, selv om slike lidelser har høy heritabilitet.

Nå har norske forskere deltatt i en internasjonal studie som har jaktet på genetisk årsak til schizofreni i en større skala enn noen gang tidligere (1). DNA fra 12 951 pasienter og 34 594 kontrollpersoner ble undersøkt med en ny helgenom chipteknikk for å identifisere genetiske varianter assosiert med schizofreni. Man søkte etter enkelt nukleotidpolymorfismer som er vanlige varianter i arvestoffet.

Det viste seg at sju enkelt nukleotidpolymorfismer på kromosom 6, 11 og 12 var sterkt assosiert med schizofreni. Flere av variantene var lokalisert i vevsforlikelighetsantigener (major histocompatibility complex), mens andre var lokalisert i gener som er involvert i hjernens utvikling. Dette peker på at immunologiske faktorer samt unormal hjerneutvikling kan være mulige mekanismer for schizofreni.

– De genetiske variantene er alle hyppige, og risikoen for å bli syk var liten. Oddsratio var om lag 1,1–1,2. Enkelt nukleotidpolymorfismer er kun markører for områder på genomet hvor det antakelig er gener som har betydning for sykdomsmekanismene, noe som vi følger opp i videre studier. I seg selv vil disse genvariantene være lite nyttige for diagnostikk, fordi de er så vanlige også blant friske, sier professor Ole A. Andreassen ved Psykiatrisk divisjon, Oslo universitetssykehus, Ullevål, som er fjerdeforfatter på artikkelen.



Ole A. Andreassen og Srdjan Djurovic, to av de norske artikkelforfatterne. Foto Alf Terje Bøhler

– Vi har tidligere vist at sjeldne genvarianter, såkalte kopitallsvarianter, er sterkt assosiert med schizofreni (2). I denne nye studien viser vi at også vanlige genvarianter til en viss grad er forbundet med sykdommen. Dette tyder på at det finnes flere typer arvelig sårbarhet for schizofreni. Vi kan regne med flere gjennombrudd i psykiatrisk genetik ved bruk av nye molekylærgenetiske metoder og store internasjonale samarbeidsprosjekter, sier Andreassen.

Erlend Hem
erlend.hem@medisin.uio.no
Tidsskriftet

- Litteratur**
1. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009, doi: 10: 1038/nature08186.
 2. Hem E. Gjennombrudd i schizofreniforskning. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2683.

Forskning innen psykiatrisk genetik

Fire norske forskere har bidratt til artikkelen.

TOP-gruppen utgjør det største psykiatriske forskningsmiljøet i Norge. Tematisk område psykoser (TOP) er en tematisk satsing på forskning innen alvorlige psykiske lidelser ved Universitetet i Oslo og universitetssykehus i østlandsområdet. Formålet med TOP-studien er å skaffe kunnskap om hvordan biologiske, psykologiske og miljømessige faktorer spiller sammen i utviklingen av alvorlige psykiske lidelser.

Gruppen består av ca. 30 stipendiater, sju postdoktorer og ti seniorforskere. Satsingen ledes av Ole A. Andreassen, og omfatter samkjørte forskningsmiljø innen klinisk praksis (Ingrid Melle), nevrokognisjon (Kjetil Sundet), genetik (Srdjan Djurovic), strukturell MR (sMRI) (Ingrid Agartz) og funksjonell MR (fMRI) (Jimmy Jensen). Andreassen, Melle, Djurovic og Agartz var norske bidragsyttere til Nature-artikkelen.

Ordforklaringer

Schizofreni: Regnes som den mest alvorlige psykotiske lidelsen, ikke minst fordi den rammer mennesker i yngre alder og invalidiserer en større del av pasientene, spesielt i sosialt henseende (1).

Enkelt nukleotidpolymorfisme (enkelt-basevariasjon, single nucleotide polymorphism, SNP) er vanlige enkeltbasevarianter i genkoden, definert som en allel (genvariant) som finnes i minst 1 % av befolkningen. Det internasjonale HapMap-konsortiet har til nå identifisert ca. 10,5 millioner enkelt nukleotidpolymorfismer (2).

Kopitallsvariasjoner (copy number variations, CNV) er definert som DNA-segmenter i størrelsesorden 1 kilobase opptil noen få megabaser som finnes med et variabelt antall kopier i forskjellige individer (3).

MHC-komplekset (major histocompatibility complex): Vevsforlikelighetsantigener. Disse benyttes av antigenpresenterende celler til å presentere antigenpeptider til T-celler (4).

Litteratur

1. Malt UF, Retterstøl N, Dahl AA. Lærebok i psykiatri. 2. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2003.
2. International HapMap Project. www.hapmap.org [30.6.2009].
3. Barøy T, Misceo D, Frengen E. Strukturell variasjon i genomet bidrar til variasjon i egenskaper. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 1951–5.
4. Munthe LA. Kua, gutten og lymfeknuten – immunologiske prinsipper for vaksinasjon. *Tidsskr Nor Legeforen* 2006; 126: 2532–7.

Artikkelen ble publisert først på nett 1.7. 2009 i *Nature* (www.nature.com), som er det høyest rangerte tidsskriftet innen tverrfaglig vitenskap (multidisciplinary sciences)