

Norsk forskning. Tips oss hvis du er i ferd med å publisere eller nylig har publisert internasjonalt. Sakene presenteres alltid først på nett. Tips sendes til hanne.store.valeur@legeforeningen.no



Gunnar Houge, Gunnar Riemer, Unni Steen og Vidar Steen. Foto privat

Ionekanalsignaler kan gi medfødt leddstivhet

For sterke signaler fra ionekanaler som registrerer bevegelse i fosterlivet kan føre til artrogyrose – medfødt leddstivhet.

Artrogyrose er en gruppe medfødte tilstander som kjennetegnes av stive ledd og muskelsvakhet. Normal utvikling av muskler og ledd i fosterlivet forutsetter normal bevegelse. Alle forstyrrelser som innskrenker fosterets bevegelse kan forårsake artrogyrose. Manglende bevegelse hos fosteret fører til dannelse av stivt bindevev rundt leddet og innskrenket bevegelse (1).

Forskere har nå påvist at dominant arvelig artrogyrose kan skyldes mutasjoner i en membranbundet ionekanal kalt PIEZO2 (2). Denne ionekanalene reagerer på bevegelse (strekk) av en celle ved å slippe inn kationer. Normalt motvirker signalet fra ionekanalene overbevegelse i ledd. Dersom PIEZO2-kanalene er overfølsomme for strekk, fører det til nedsatt bevegelse i ledd. Kanalen ble nylig beskrevet av en forskergruppe ved Scripps-instituttet i San Diego.

– Like etter påviste vår forskergruppe en nyoppstått feil i et gen kalt FAM38B hos en norsk kvinne med artrogyrose. Det viste seg at FAM38B kodet for PIEZO2. Vi tok derfor kontakt med forskergruppen i San Diego. De var også blitt kontaktet av en forskergruppe fra Harvard som hadde påvist en annen PIEZO2-forandring hos en artrogyrosepasient, forteller Gunnar Houge, en av forfatterne av artikkelen som nylig ble publisert i *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (PNAS).

Denne kontakten førte til et forsknings-samarbeid, og i løpet av få måneder hadde Scripps-gruppen kartlagt den funksjonelle konsekvensen av genforandringene. At overfølsomhet i en bevegelsessensor kan føre til leddstivhet, er prinsipielt nytt. Noen av pasientene med denne mutasjonen mangler korsbånd, noe som indikerer at normal bevegelsesregistrering er nødvendig for normal ledddannelse hos fosteret. Andre fenotypiske trekk er redusert øyebevegelse (oftalmoplegi) samt lungebevegelse

(restriktivt mønster ved spirometri), som kan gi pustevansker ved anstrengelse hos enkelte pasienter.

– Siden PIEZO2-kanalen er en ionekanal, kan tilstanden i teorien behandles dersom man klarer å utvikle substanser som hemmer kanalens aktivitet. Det blir også interessant å se om andre mutasjoner i samme gen er assosiert med overbevegelse (hypermobilitet), som er en langt vanligere tilstand enn artrogyrose, sier Houge. – Vårt senter har nettopp igangsatt et prosjekt for å undersøke om andre norske artrogyrosefamilier kan ha PIEZO2-mutasjoner.

Genomisk dysregulering

Gunnar Houge, artikkelens norske førsteforfatter, er seksjonsoverlege ved Senter for medisinsk genetikk ved Haukeland universitetssykehus og leder en forskningsgruppe på genomisk dysregulering. Studien er et resultat av et samarbeid mellom Haukeland universitetssykehus, Harvard University og Scripps Institute. Fra norsk side har samarbeid mellom TRS-kompetansesenter for sjeldne diagnoser på Sunnaas sykehus og de medisinsk-genetiske avdelingene i Bergen, Trondheim og Nijmegen vært avgjørende for å lykkes. De andre norske medforfatterne av artikkelen er Unni Steen, Vidar Steen og Gunnar Riemer.

Hanne Støre Valeur

hanne.store.valeur@legeforeningen.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Veileder for oppfølging av AMC. Nesoddtangen: TRS, 2003. www.sunnaas.no/omoss/avdelinger/trs/diagnoser/amc/Documents/TRSAMCveileder25.02.03.pdf [25.6.2013].
2. Coste B, Houge G, Murray MF et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of Distal Arthrogyrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4667–72.

Ordforklaringer

Artrogyrose: Ikke-progredierende tilstand med medfødte kontrakturer (stive ledd) i to eller flere ledd i to eller flere regioner av kroppen.

Fenotype: Individets observerbare egenskaper som konsekvens av arv og miljø.

Ionekanal: Et proteinkompleks som danner en kanal i en celledannelse der ladede atomer kan slippes igjennom ved behov.



Artikkelen ble e-publisert 4. mars 2013 i det prestisjetunge tidsskriftet *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (www.pnas.org)