

Genfeil gir type 1-diabetes

En feil i et bestemt gen kan føre til diabetes, viser ny undersøkelse. Forskerne håper oppdagelsen vil føre til bedre behandlingsmuligheter.

Lise Brix
Frilansjournalist i videnskab.dk

Fredag 22. mars 2013
kl. 05:00

Omkring 25 000 nordmenn lider av type 1-diabetes – en bestemt form for sukkersyke som typisk rammer barn og tenåringer.

Det er fortsatt stor usikkerhet om hvorfor sykdommen oppstår, men nå har en forskergruppe med dansk deltakelse gjort en oppdagelse: En mutasjon i ett enkelt gen kan være avgjørende.

– Man har i mange år visst at type 1-diabetes er arvelig. Men det er antagelig første gang det er funnet en avgjørende mutasjon i ett enkelt gen, forteller professor Flemming Pociot, som er overlege og forskningsgruppelider på Glostrup Hospital i Danmark.

Han er en av forskerne bak den nye undersøkelsen, som nettopp er publisert i det vitenskapelige tidsskriftet Cell Metabolism.

Fant genmutasjon i israelsk familie

Men hvordan kan forskerne finne ut at genmutasjoner er årsak til en sykdom? Det er en vanskelig oppgave, for mennesket har omkring 20 000 forskjellige gener.

– Derfor går man ofte på jakt etter de defekte genene i familier hvor mange medlemmer er rammet av den samme sykdommen. Man vil se om de har noen særlige genmutasjoner til felles, forklarer Pociot.

I den nye undersøkelsen har forskerne undersøkt en familie fra Israel hvor fire familiemedlemmer led av type 1-diabetes. I familiens arvemasse fant de en mutasjon i et gen som kalles SIRT 1.

– Dette genet er fantastisk interessant, for andre undersøkelser tyder på at det kan være med på å gi oss forlenget levetid, og at det for eksempel kan forebygge kreft og hjerte-karsykdom, forteller Pociot.

For ivrig immunforsvar

I den israelske familien ga mutasjonen også feil i et protein som SIRT-genet produserer – sirtuin 1. Det så ut til å påvirke pasientenes immunsystem.

Det finnes flere forskjellige utgaver av type 1-diabetes, men hos de fleste er sykdommen autoimmun – det vil si at immunforsvaret går til angrep på kroppens egne celler.

Hos familien i Israel så diabetesformen ut til å være av denne typen. Etter hvert ble forskerne overbevist om at det defekte sirtuinproteinet bar en del av skylden.



Forskere har for første gang funnet tegn på at en mutasjon i ett enkelt gen er skyld i at pasientene har fått en klassisk type 1-diabetes. Det kan kanskje føre til bedre behandling og kanskje til og med forebygging av diabetes. (Foto: Colourbox)

– Vi undersøkte hvordan cellene i pasientene oppførte seg sammenlignet med celler fra friske familiemedlemmer. Det viste seg at de var mye mer følsomme overfor noen av de faktorene som vi vet er viktige for autoimmune sykdommer, forklarer Flemming Pociot.

Protein dreper friske celler

Forskerne utførte også en rekke forsøk på mus for å se om de kunne finne mekanismene bak det defekte sirtuinproteinet.

Noe av det forskerne la til merke, var at proteinene så ut til å påvirke cytokinene – en bestemt type proteiner som spiller en viktig rolle for reguleringen av immunforsvaret.

– Cytokiner er giftige for de fleste av cellene i kroppen, men spesielt for insulinproduserende celler. Under normale omstendigheter gjør det ikke noe, for de vil i praksis bare ramme syke celler – det er en normal del av immunsystemet.

– Men har man denne mutasjonen, så er det en betydelig større risiko for at cytokinene dreper de friske cellene. Sirtuin er med på å beskytte cellene mot cytokiner, forklarer Pociot.

Mus uten sirtuin fikk diabetes



Når forskerne skal finne ut om genmutasjoner er grunn til en sykdom, går de ofte på jakt etter de defekte genene i familier hvor mange medlemmer er rammet av den samme sykdommen. På den måten kan de se om de syke familiemedlemmene har noen spesielle genmutasjoner til felles.

(Foto: Colourbox)

Forskernes teori er at defekte sirtuinproteinene gjør at immunforsvarets cytokiner angriper friske cellene, blant annet de som produserer det livsviktige hormonet insulin.

Type 1-diabetes er nettopp kjennetegnet av at pasientene mangler insulinhormonet, som er med på å regulere blodsukkeret.

– Vi har også gjennomført noen forsøk på mus, og de bekreftet at sirtuin spiller en rolle for diabetes. Vi ga musene diabetes, og hos noen av musene hadde vi slått av SIRT-genet, slik at musene manglet sirtuinproteinet. Disse musene fikk diabetes raskere og mye mer voldsomt, sier Pociot.

Kan føre til forebygging

Professor Torben Hansen ved Steno Diabetes Center i København synes den nye undersøkelsen er svært interessant.

– Det er en svært god og grundig undersøkelse. Vi ser tydelig på våre pasienter at det er stor forskjell på

sykdommen de har. Denne studien kan forklare dette, noe som kan gi bedre behandling, sier Hansen.

– Det kan til og med føre til forebygging av diabetes, når vi kjenner genetikken til den enkelte pasienten.

Mange friske bærer mutasjoner

Torben Hansen forklarer at det allerede er funnet en rekke andre vanlige mutasjoner som spiller en rolle for utviklingen av autoimmun type 1-diabetes.

Det som er felles for dem, er at det kreves flere ulike mutasjoner, sammen med påvirkning fra miljøet, før de utvikler sykdommen. Derfor finnes det mange friske mennesker som bærer på disse mutasjonene, forklarer Hansen.

– Det spesielle ved denne oppdagelsen er at det bare er én mutasjon i ett enkelt gen som utløser sykdommen. Det har jeg aldri hørt om før, sier Hansen.

En familie er ikke nok

Torben Hansen understreker imidlertid at han ikke er helt overbevist om at det bare er genmutasjonen som fører til at pasientene får diabetes.

– De har utført en rekke grundige forsøk som tyder på at mutasjonen i SIRT1-genet gir diabetes. Men de har bare funnet en mutasjon i én familie. Jeg mener at man bør påvise det i minst en familie til før det utgjør et egentlig bevis, sier Hansen.

Ekstremt sjelden mutasjon

Ifølge Flemming Pociot har forskerne gjennomgått registre over omkring 2000 danske diabetespasienter for å finne andre familier med samme mutasjon.

– Vi kunne ikke finne noen, så det tyder på at mutasjonen er ekstremt sjelden, forteller Pociot.

Han legger imidlertid til at andre mutasjoner i SIRT-genet kan være mer utbredt. Torben Hansen er enig.

– Det er det samme for de fleste andre mutasjonene vi kjenner. Hver familie har ofte sin egen mutasjon, så hver eneste gang man har en ny familie med en arvelig form for diabetes, må man å starte forfra. Det avgjørende er at vi vet hvilke gener vi skal lete i, sier Hansen.

Leter etter flere pasienter

Forskerne bak undersøkelsen skal nå lete etter andre typer av mutasjoner i SIRT-genet blant pasienter med type 1-diabetes.

– Det vil være svært relevant hvis mange diabetespasienter har mutasjoner i dette genet. Det skal vi undersøke nå, forteller Flemming Pociot.

Ifølge Torben Hansen har det avgjørende betydning å kjenne genetikken til den enkelte pasienten. Forskjellige typer diabetesmedisiner kan virke ulikt på pasientene, alt etter hvilke gener som er årsaken til sykdommen.

– Noen pasienter kan for eksempel ha en godartet form for diabetes, noe som gjør at de ikke trenger insulinsprøyter. Den riktige diagnosen er avgjørende for å kunne gi riktig behandling og rådgivning, forklarer Hansen.

Bedre behandling av autoimmune sykdommer

Det er ikke bare diabetespasienter som kan få nytte av den nye kunnskapen, ifølge Flemming Pociot.



Forskerne vil nå lete etter andre typer av mutasjoner i SIRT-genet blant pasienter med type 1-diabetes. På den måten håper de å finne ut om det er generelt utbredt blant denne gruppen. (Foto: Colourbox)

– Undersøkelsen vår tyder på at mutasjoner i SIRT-genet også kan ha betydning for andre autoimmune sykdommer. I den israelske familien var det et familiemedlem som hadde utviklet en annen autoimmun sykdom – her var det en tarmsykdom, sier Pociot.

– Nå har vi identifisert dette genet som en faktor som kan være viktig for å utvikle autoimmune sykdommer, og så håper vi at det kan åpne opp for nye behandlingsmuligheter, avslutter Pociot.

Referanse:

Identification of a SIRT1 Mutation in a Family with Type 1 Diabetes, Cell Metabolism, doi: 10.1016/j.cmet.2013.02.001

© Videnskab.dk. Oversatt av Lars Nygaard for forskning.no.

Fakta:

Diabetes (også kalt sukkersyke) er en tilstand med kronisk forhøyet sukkerinnhold i blodet.

De to hyppigste formene kalles type 1-diabetes og type 2-diabetes.

Type 1 er arvelig og blir ofte oppdaget blant barn eller tenåringer. I de fleste tilfellene er det en såkalt autoimmun sykdom – der kroppens eget immunsystem ødelegger de cellene i bukspyttkjertelen som produserer det livsviktige hormonet insulin.

Type 2 er også arvelig, men hos mange pasienter utløses det av usunn livsstil som fysisk inaktivitet og usunne matvaner.

Type 2 kalles også «gammelmannssukkersyke» fordi det primært oppdages blant voksne og eldre.

Det er om lag 200 000 pasienter med diabetes i Norge. Av disse har om lag 25 000 type 1.

Kilder: Sundhedsstyrelsen, Diabetesforeningen,