

Genfeil bak arvelig fedme

Det norske bidraget til en ny artikkel i *New England Journal of Medicine* startet med en klinisk observasjon.

Barnelege Anne Grethe Myhre ved Rikshospitalet hadde to pasienter der hun mistenkte arvelig fedme pga. alvorlig overvekt i første levehalvår og beslektede foreldre. Hun kontaktet Avdeling for medisinsk genetik ved Ullevål universitetssykehus. Den genetiske utredningen viste at det hos begge pasientene var mutasjoner i genet som koder for leptinreseptor. Leptinreseptor er helt avgjørende for normal appetittregulering. Genet for leptinreseptor sitter på den korte armen av kromosom 1 (1). Det var tidligere bare publisert én artikkel om en familie med arvelig fedme pga. mutasjon i dette genet.

– Siden de to mutasjonene vi fant ikke var beskrevet tidligere, kunne vi ikke være sikre på om dette var normalvarianter i DNA eller sykdomsgivende mutasjoner. Dette fikk vi anledning til å studere nærmere i samarbeid med et senter i Cambridge, et av verdens ledende for forskning på arvelig fedme, sier stipendiat Teresia Wangenstein ved Avdeling for medisinsk genetik, Ullevål universitetssykehus.

– I Cambridge hadde man identifisert seks pasienter med andre leptinreseptor-mutasjoner. De norske pasientene var spesielt interessante siden begge hadde en punktmutasjon, noe som fører til utskifting av kun én aminosyre i proteinet. Jeg arbeidet noen måneder i Cambridge og deltok i de funksjonelle studiene, som viste at de nyopplagede mutasjonene gjorde at man fikk defekte reseptorer som ikke ga normal intracellulær signalering ved stimulering med leptin. Det kliniske bildet slike mutasjoner gir, blir beskrevet i detalj i artikkelen, og er i første rekke kjennetegnet av en uttalt hyperfagi (2).



Teresia Wangenstein og Dag Undlien.
Foto Lars Retterstøl

Dette er et godt eksempel på translasjonsforskning, med pasient og sykehistorie som utgangspunkt for avanserte molekylærbiologiske studier. Økt kunnskap om hvordan appetitten reguleres vil på sikt kunne føre til bedre behandling også av vanligere former for overvekt, sier Wangenstein.

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

Litteratur

1. Wangenstein T, Undlien D, Tonstad S et al. Genetiske årsaker til fedme. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 3090–3.
2. Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. N Engl J Med 2007, godkjent for publisering.

Norsk fedmeforskning

Av de 25 forfatterne av artikkelen i *New England Journal of Medicine* er fire norske.

Seksjon for forskning ved Avdeling for medisinsk genetik, Ullevål universitetssykehus, ledes av professor Dag Undlien. Seksjonen består av ca. 25 forskere, stipendiater og ingeniører. Man driver forskning på flere arvelige sykdommer i tillegg til fedme.

I prosjektet Arvelig fedme samarbeider Avdeling for medisinsk genetik med Barneavdelingen og med Seksjon for pre-

ventiv kardiologi ved Ullevål universitetssykehus. Prosjektet ble startet i 2004 av avdelingsoverlege Lars Retterstøl. Samarbeidet med Stephen O'Rahillys gruppe i Cambridge kom i stand etter et besøk av Dag Undlien hvor de to pasientene ble diskutert. Les mer på www.med.uio.no/ulleva/medgen/research.html.



www.tidsskriftet.no/norskforskning

Ordforklaring

LEPR er forkortelse for genet som koder for leptinreseptor. Reseptoren uttrykkes i hypothalamus i hjernen og er helt avgjørende for normal regulering av sult- og metthetsfølelse. Leptinreseptor stimuleres av leptin, som produseres i kroppens fettvev. Normalt skal økende mengde fettvev gi økt produksjon av leptin, som i neste omgang skal gi redusert appetitt via reaksjoner utløst av leptinreseptor og slik bidra til lavere energiinntak.

Er du i ferd med å publisere eller har du nylig publisert forskningsresultater i et internasjonalt tidsskrift? Send tips til erlend.hem@medisin.uio.no



Artikkelen blir publisert 18.1. 2007 i *New England Journal of Medicine* (www.nejm.org), som er verdens høyest rangerte medisinske tidsskrift