

# Konformations sygdomme

## OVERSIGTSARTIKEL

Lic.techn., dr.med. Niels Gregersen, lektor Peter Bross & Lars A. Bolund

### Resumé

Ved konformations sygdomme bliver vigtige cellefunktioner forstyrret eller ødelagt på grund af misfoldede proteiner. En fælles forståelsesramme for konformations sygdommene findes i organismens proteinkvalitetskontrollsystemer, som i den normale og unge celle eliminerer misfoldede proteiner. Mange nedarvede genetiske fejl medfører misfoldning af proteiner, som, hvis proteinerne elimineres helt eller delvist, kan resultere i recessive sygdomme. Hvis proteinkvalitetskontrollen derimod »svigter« kan celletoksiske misfoldede proteiner ophobes i cellerne, og resultatet kan blive dominante sygdomme. Disse sygdomme forekommer alle tidligt i livet. Misfoldning opstår desuden hos proteiner, der har en indbygget tendens til at aggregere og hos oxidativt skadede proteiner, som ophobes ved ældning. Hvis kvalitetskontrollsystemerne ikke er tilstrækkelig effektive ophobes celletoksiske proteinkomplekser. Denne patogenese er en væsentlig faktor ved alderdomsbetingede neurodegenerative sygdomme.

Konformations sygdomme er betegnelsen på en blandet gruppe af sygdomme, hvor patogenesen skyldes fejlfoldning af cellulære proteiner. Den normale aktive konformation af proteinerne kan ikke opnås, og på grund af det fejlfoldede protein udvikles forskellige typer sygdomsbilleder, som eksemplificeret i **Tabel 1**. En vigtig type er genetiske sygdomme, hvor et fejlfoldet protein ikke kan opnå den funktionelle struktur eller foldes så dårligt, at det hurtigt nedbrydes (1-3). Typiske eksempler på sådanne *loss of function*-sygdomme er recessivt nedarvede sygdomme, såsom cystisk fibrose (4),  $\alpha$ -1-antitrypsin-mangel (5), fenylylketonuri (PKU) (6) og fedtsyreoxidationsdefekter (7).

En anden væsentlig type er konformations sygdomme, hvor et misfoldet protein ikke nedbrydes, men stabiliseres i en fejlfoldet konformation. Den største gruppe af disse *gain of function*-sygdomme er aggregationssygdommene, som kan udvikles enten som følge af genetiske mutationer, eller fordi det fejlfoldede protein besidder en indbygget evne til »spontan« konformationsændring (8, 9). Eksempler på disse konformations sygdomme er visse former af lunge/lever sygdommen  $\alpha$ -1-antitrypsin-mangel (5) og en lang række neurodegenerative sygdomme, såsom Huntingtons, Alzheimers og Parkinsons sygdomme samt prionsygdommen Creutzfeldt-Jakobs sygdom (8, 10, 11).

En anden gruppe af *gain of function*-konformations sygdomme er sygdomme, hvor et misfoldet protein, der er kodet fra et defekt gen på det ene kromosom, ødelægger en cellulær funktion, f.eks. funktionen af det korrekt foldede protein, som er kodet fra det normale gen på det andet kromosom. Det fejlfoldede protein udøver på denne måde en

negativ dominant effekt. Eksempler på disse sygdomme er keratinsygdomme (12), kollagensygdomme (13) og familiære kardiomyopier (14)\*.

Konformations sygdommene har ikke nogen klinisk og patofysiologisk fællesnævner, men cellebiologisk eksisterer der en fælles forståelsesramme, nemlig cellens såkaldte proteinkvalitetskontrollsystemer, hvis vigtigste komponenter er molekylære chaperoner og intracellulære proteaser (1, 17-20) (**Fig. 1**).

Chaperonerne er involveret i transport og foldning af nysyntetiserede proteiner, i forsøg på genfoldning af udtjente og denaturerede proteiner og i overførsel af proteiner til proteaserne, når foldning/refoldning ikke kan lade sig gøre.

### Kvalitetskontrol af nysyntetiserede proteiner

Proteinfoldningen er en energikrævende (adenosintrifosfat [ATP]-forbrugende) proces, hvor hvert proteinmolekyle – assisteret af chaperonerne – forsøger at opnå den korrekte funktionelle konformation. Lykkes det – måske efter flere runder af binding til og frigørelse fra chaperoner – forlader det korrekt foldede modne proteinmolekyle systemet og indtager sin plads og funktion i cellen. Proteiner, der ikke er i stand til at folde til en stabil struktur inden for en vis tidsramme, bliver som hovedregel overført til en protease og nedbrudt (21).

I celler hos patienter med genetiske defekter i enkelte proteiner fungerer proteinkvalitetskontrollen forskelligt alt afhængig af defektens art: 1) Proteinet kan foldes, men får en inaktiv konformation uden yderligere skadevirkning end en *loss-of-function*, som ses ved visse defekter i mange recessive genetiske sygdomme, 2) proteinet kan foldes og indgå som partner i naturlige komplekser og hæmme deres funktion, som det er tilfældet ved de negativt dominante sygdomme, 3) proteinet kan foldes, men vil deltage i dannelse af aggregater, som er celletoksiske, som det ses ved mange *gain-of-function*-sygdomme, eller 4) proteinets defekt – ofte en *missense*-mutation – bevirker, at foldningen besværliggøres, og resultatet af foldningsforsøget bliver enten en total eliminering af proteinet eller blot en nedsat mængde af det færdigfoldede protein med mere eller mindre optimal funktion. Balancen imellem total eliminering og nedsat mængde er afhængig af kvalitetskontrollsystemernes effektivitet, som således kan være af afgørende betydning for alvorligheden af mange recessive sygdomme (1, 2, 22).

### Kvalitetskontrol af modne proteiner

Ud over at være involveret i foldningen af nysyntetiserede proteiner deltager chaperoner i konformationsreguleringen og reparationen af proteiner, når cellen har været udsat for stressende fysiologiske betingelser, såsom høj temperatur og oxidativ stress (se nedenfor). Under sådanne betingelser kan proteinerne tage skade, og hvis tilstrækkelige mængder chaperoner ikke er til stede eller bliver inducerede, ville mange proteiner udfældes som celleødelæggende aggregater. Chaperonerne forsøger at forhindre aggregering af ska-

Tabel 1. Repræsentative konformations sygdomme, patogenese, præsentation (nedarvet eller erhvervet), patogenetisk kompartment og dominerende patologi.

	Patogenese	Præsentation	Kompartiment	Patologi
Cystisk fibrose	Præmatur degradering af CFTR-protein <sup>a</sup>	Nedarvet	Endoplasmatisk retikulum	Inflammation i lungerne
Phenylketonuri	Inaktivt eller præmatur degradering af PAH-protein <sup>b</sup>	Nedarvet	Cytosol	Mental retardering
$\alpha$ -1-antitrypsin-mangel	Præmatur degradering eller aggregering af AAT-protein <sup>c</sup>	Nedarvet	Endoplasmatisk retikulum	Emfysem Leverskade
Fedtsyreoxida-tions-defekter	Inaktivt eller præmatur degradering af FAO-protein <sup>d</sup>	Nedarvet	Mitokondrier	Skade på hjerte og lever samt neuromuskulære skader
Huntingtons sygdom	Aggregering af repeterede glutaminenheder	Nedarvet	Cytosol	Neurodegenerative skader
Alzheimers sygdom	Aggregering af amyloid- $\beta$ -peptid	Nedarvet Spontan	Ekstracellulært	Neurodegenerative skader
Parkinsons sygdom	Aggregering af $\alpha$ -synuclein	Nedarvet	Cytosol	Neurodegenerative skader
Keratin sygdomme	Toksisk interaktion mellem keratinmolekyler	Nedarvet	Cytosol	Dermatologiske skader
Kollagensydgomme	Toksisk interaktion mellem kollagenmolekyler	Nedarvet	Ekstracellulært	Skelet- og bindevævsskader
Familiære kardiomyopater	F.eks. toksisk interaktion mellem myosinmolekyler	Nedarvet	Cytosol (Sarkomeret)	Forstørret eller dilateret hjerte

a) CFTR-protein: cystisk fibrose transmembran regulator-protein.

b) PAH-protein: fenyalaninhydroxylaseprotein.

c) AAT:  $\alpha$ -1-antitrypsin.

d) FAO: fedtsyreoxida-tionsenzymprotein.

dede proteiner og assistere deres genfoldning. Hvis dette ikke kan lade sig gøre – evt. pga. oxidativ modificering – overføres de til intracellulære proteaser, som nedbryder og eliminerer dem (17-20).

Disse mekanismer er vigtige for forståelsen af opståen og progression af den type konformations sygdomme, som involverer proteiner med indbygget tendens til at ændre konformation og aggregerer (se nedenfor) (8). Da produktionen af fejlfoldede og oxidativt modificerede proteiner øges med alderen (10, 23, 24) vil cellens kapacitet til oprydning (*damage control*) svækkes. Uanset at ekspres-sionen af flere chaperoner formentlig øges med alderen hos mennesker, som det er tilfældet hos mus (25), er uopfyldte krav til cellens proteinkvalitetskontrollsystemer sandsynligvis medvirkende årsag til patogenesen hos patienter med typiske alderssygdomme som Alzheimers, Parkinsons og Huntingtons sygdomme.

Huntingtons sygdom er en af en stor gruppe af nedarvede genetiske sygdomme, hvor en ekspanderet polyglutaminpeptid af et protein er forbundet med udvikling af sygdom (26). Hos patienter med Huntingtons sygdom forårsager de ekspanderede polyglutaminenheder i proteinet huntingtin (eller dele deraf)-aggregatdannelse i hjerneceller og inducerer bl.a. celledød (apoptose) og overfølsomhed for oxidativ stress (27, 28). Visse observationer kunne tyde på, at effektiviteten af proteinkvalitetskontrollsystemet i cellerne spiller en rolle for udviklingen af sygdommen (29).

Alzheimers og Parkinsons sygdomme er noget anderledes. Ved begge sygdomme er langt de fleste tilfælde erhver-

vede og debuterer i en høj alder, men de kan også være familiære og skyldes nedarvede mutationer (10).

Hos nogle patienter med familiær Alzheimers sygdom findes mutationer i membranproteinet *amyloid precursor peptide* (APP), som spaltes til det patogene amyloid- $\beta$ -peptid, der aggregerer (se nedenfor). Desuden er der fundet nedarvede mutationer i to andre proteiner, presenilin-1 og presenilin-2, der er involveret i omsætningen af APP (30).

Både APP og presenilin-1 interagerer med cellens *damage control*-systemer igennem stress-responset, der således har stor indflydelse på patogenesen (31, 32).

Patienter med familiær Parkinsons sygdom kan have mutationer i det gen, der koder for parkin (33), eller i det gen,

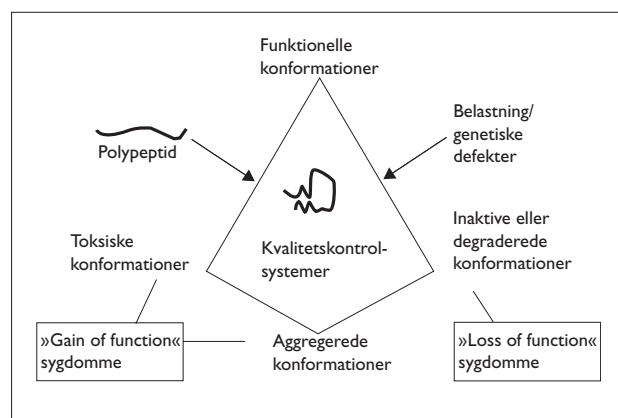


Fig. 1. Illustration af proteinkvalitetskontrollsystemernes centrale rolle ved udviklingen af de forskellige typer af konformations sygdomme.

der koder for  $\alpha$ -synuclein, hvis nedbrydning er katalyseret af parkin (10).  $\alpha$ -synuclein har en indbygget tendens til aggregatdannelse (se nedenfor), og hæmning af dets nedbrydning fremmer dannelsen af de Lewy-inklusioner, som er kendetegnende for Parkinsons sygdom. Patogenesen er altså også ved denne sygdom betydeligt influeret af en nedsættelse af proteinkvalitetskontrollens *damage control*.

### Konformationsændringer som medvirkende årsag til konformationssygdomme

Der findes i vores celler et antal proteiner, som kan antage flere forskellige stabile konformationer, hvoraf nogle har en indbygget tendens til aggregatdannelse (8). De medicinskt vigtige er netop de proteiner, der er involveret i de her diskuterede aggregations sygdomme samt i prionsydgdomme, såsom Creutzfeldt-Jakobs sygdom (9, 11). Dannelsen af aggregater kan foregå *in vitro* under betingelser, der delvist udfolder proteinet, og altså også *in vivo* under visse betingelser. Som det er tilfældet ved  $\alpha$ -1-antitrypsin og  $\alpha$ -synuclein kan mutationer i proteinet fremme aggregatdannelsen. Ligeledes kan temperaturstigning og oxidativ stress (se nedenfor) skade proteinet og promovere konformationsændringen. Endelig vil nedsættelse af proteinkvalitetskontrollens *damage control*, der er forårsaget af mutationer i chaperoner og/eller proteaser (34), eller blot overbelastning af systemerne som i ældede eller transformerede celler (24) kunne fremme dannelsen af aggregater.

Hvordan selve omdannelsen sættes i gang *in vivo*, og hvordan aggregatdannelsen progredierer, vides ikke præcist. I en frugtbar arbejdshypotese antages det at enkelte molekyler ændrer konformation og interagerer med hinanden, sådan at der dannes ustabile oligomere komplekser, som siden samler sig til større stabile aggregater (amyloid-dannelsen) (9). En sådan konformations/oligomeriseringsmekanisme er i overensstemmelse med hypotesen om, at proteinkvalitetskontrollens *damage control* løbende fjerner proteinmolekyler, der har antaget den aggregationsfremmende struktur, samt med undersøgelser, der viser, at de oligomere komplekser er celletoksiske (35).

Det vides ikke med bestemthed, hvad årsagen til celletoksiciteten er, men en attraktiv hypotese er, at forstyrrelser i den oxidative metabolisme er en vigtig patogenetisk faktor (36, 37).

### Oxidativ stress som medvirkende årsag til konformationssygdomme

Celler udsættes for oxidativ stress, når kapaciteten i mitokondriernes respirationskæde, som producerer ATP, overskrides. Overskridelsen kan være forårsaget af cellulære stressorer eller nedarvede eller erhvervede defekter i komponenter af respirationskæden. I celler fra patienter med Huntingtons, Alzheimers og Parkinsons sygdomme er forskellige dele af respirationskædens funktion fundet defekt (10).

Da patogenesen i alle tilfælde er multifaktoriel, inklusive i de familiære tilfælde, kan der nok ikke gives et entydigt svar på, om nedsættelsen af mitokondriefunktionen, som ses i visse nerveceller ved alle sygdommene, er den primære år-

sag, eller om energimangelen er en sekundær følge af aggregatdannelsen (36-38). En ond cirkel kan formentlig opstå imellem energimangel og aggregatdannelse, der gradvist forværrer situationen. Betydningen af de forskellige mekanismer er uden tvivl forskellig hos individuelle patienter, men når den onde cirkel er etableret, vil forholdene i cellen efterhånden udvikle sig ens.

Med henvisning til det ovenfor nævnte forhold, at aggregatdannelse i celler kan udvikle oxidativ stress, som forårsager mitokondrie-DNA-skader, der yderligere nedsætter respirationskædeaktiviteten og ATP-produktionen, kan det hypotetiseres, at såvel overbelastning af proteinkvalitetskontrollens systemet på grund af dannelse af oxiderede proteiner som mangel på energi er medvirkende til en forværret aggregatdannelse.

Hypotesen vedrørende overbelastning af proteinkvalitetskontrollens systemet på grund af oxidativ stress, understøttes af mange af de refererede undersøgelser, hvorfor antioxidantbehandling og andre tiltag, der hæmmer proteinskader og fremmer en effektiv *damage control*, er foreslået (10).

Hypotesen om det cellulære energiniveaus betydning understøttes af flere studier, bl.a. af undersøgelser, hvor et glukosepræparat og citroncyklusintermediære metabolitter kan mildne symptomer hos patienter med Alzheimers sygdom (38), samt forsøg hvor coenzym Q og kreatin har vist sig at have en hæmmende effekt på udviklingen af neurodegenerative sygdomme hos forsøgsdyr (36, 39).

Proteinfoldningen er den del af biogenesen, som assisteret af molekulære chaperoner fører til den aktive konformation for det pågældende protein.

Misfoldning kan være forårsaget af nedarvede mutationer – især af typen *missense* – eller skader, der er opstået ved oxidativ modificering.

Proteinkvalitetskontrollens systemer udgøres af et samspil imellem molekulære chaperoner og intracellulære proteaser, som forsøger at genfolde eller fjerne misfoldede proteiner.

Proteinaggregater kan opstå fra misfoldede proteiner som følge af nedarvede mutationer eller oxidative skader, eller alternativt på grund af en indbygget tendens hos proteinet til at antage en aggregationsfremmende konformation.

Oxidative skader opstår ved oxidativ stress, som kan være et resultat af ureguleret eller defekt aktivitet i respirationskæden.

*Loss-of-function*-sygdomme er resultatet af mutationer, der ofte resulterer i effektiv eliminering – via proteinkvalitetskontrollens systemerne – af misfoldede proteiner.

*Gain-of-function*-sygdomme er sygdomme, hvor proteinkvalitetskontrollens systemerne ikke kan fjerne de misfoldede proteiner, som derfor udøver negativ dominans eller aggregerer.

I hvor stor udstrækning energiniveauet i cellen har indflydelse på patogenesen ved de andre konformationssygdomme vides ikke på nuværende tidspunkt. Et interessant spørgsmål kunne være, om energiniveauet i celler hos patienter med recessive sygdomme har betydning for, om det fejlfoldede protein nedbrydes fuldstændigt, eller om det helt eller delvist aggregerer.

### Konklusion

Vi har i denne artikel diskuteret tre patogenetiske niveauer ved udvikling af konformationssygdomme:

For det første det molekylære niveau, hvor proteinets aminosyresekvens som sådan har en indflydelse på, om der udvikles sygdom. Ved de »monogene« nedarvede sygdomme har aminosyresekvensen helt afgørende betydning, idet mutationer kan bevirke, at det givne protein ikke kan folde til den korrekte struktur og må elimineres af et proteinkvalitetskontrollsystem. Vi har dog fremhævet, at selv disse sygdomme ikke er entydigt monogene, idet visse mutationers effekter er afhængige af cellulære/fysiologiske faktorer, som påvirker foldningen og/eller nedbrydningen. Vi har også diskuteret de proteiner, der har en indbygget evne til at danne aggregater, som er patogene i de store neurodegenerative sygdomme. Denne patogenese er afgørende afhængig af cellulære/fysiologiske faktorer.

For det andet har vi diskuteret det cellebiologiske niveau, hvor proteinkvalitetskontrollsystemerne har en central betydning. Disse systemers effektivitet har for alle konformationssygdommenes vedkommende afgørende betydning for udvikling og sværhedsgrad af sygdommene.

Det tredje niveau, vi har diskuteret, er det biokemiske, hvor oxidativ stress og funktionen af ATP-produktionen i mitokondriernes respirationskæde kan have betydning for såvel udvikling som progression af især aggregationssygdommene. Hvor stor betydning en velfungerende respirationskæde har for de monogene sygdomme, som ikke i sig selv involverer respirationskæden, vides ikke. Det er dog sandsynligt, at patogenesen i det mindste ved nogle af disse sygdomme vil influeres af energiproduktionen i cellen og ud-

vikle patologier, som kan henføres til ATP-produktionens fald med alderen.

Konformationssygdomme er et forholdsvis nyt begreb, og selv om der er blevet beskrevet flere forskellige former, er det sandsynligt, at vi kun har set toppen af isbjerget. Proteinkvalitetskontrollen er en af cellens mest betydningsfulde funktioner, og en forståelse af det biologiske systems kamp mod onde cirkler, der opstår i kraft af nedarvet susceptibilitet, erhvervede konformationsændringer, oxidativ stress og energimangel (Fig. 2), vil muliggøre forebyggelse og behandling af mange alvorlige lidelser.

### Summary

#### Niels Gregersen, Peter Bross & Lars A. Bolund: Conformational diseases.

Ugeskr Læger 2003;165:801-5.

Conformational diseases are diseases where cellular functions are compromised because of misfolded proteins. The conceptual framework of conformational diseases is found in the cellular protein quality control systems which in the normal and young cell eliminate misfolded proteins. Many inherited genetic defects result in the misfolding of proteins, which may lead to recessive disorders if the proteins in question are totally or partly eliminated or to dominant diseases if the proteins slip through the protein quality control and accumulate in the cell. These inherited diseases are all early onset. Misfolding may also occur in proteins with an intrinsic ability to aggregate and in oxidatively damaged proteins, which accumulate by ageing. If the protein quality control systems are not sufficiently efficient cell toxic protein complexes may accumulate. This pathogenesis is a major contributing factor in the development of late onset neurodegenerative disorders.

Reprints: Niels Gregersen, Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, 8200 Århus N.

Antaget den 22. januar 2003.

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Molekylær Medicinsk Forskningsenhed og Institut for Klinisk Eksperimentel Forskning, og Aarhus Universitet, Institut for Human Genetik.

En mere udførlig og dokumenteret artikel, inklusive en fuldstændig referenceliste kan rekvireres hos forfatterne.

\*) På trods af at mange cancersygdomme involverer alle tre typer af sygdomsfremkaldende konformationssygdomme, har vi valgt ikke at omtale dem her, men blot henvise til en række reviewartikler (15, 16).

### Litteratur

1. Bross P, Corydon TJ, Andresen BS et al. Protein misfolding and degradation in genetic disease. *Hum Mutat* 1999;14:186-98.
2. Gregersen N, Bross P, Andresen BS et al. The role of chaperone-assisted folding and quality control in inborn errors of metabolism: protein folding disorders. *J Inher Metab Dis* 2001;24:189-212.
3. Waters PJ. Degradation of mutant proteins, underlying "loss of function" phenotypes, plays a major role in genetic disease. *Curr Issues Mol Biol* 2001;3:57-65.
4. Riordan JR. Cystic fibrosis as a disease of misprocessing of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator glycoprotein. *Am J Hum Genet* 1999;64:1499-504.
5. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency - a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002;346:45-53.
6. Waters PJ, Parniak MA, Akerman BR et al. Characterization of phenylke-

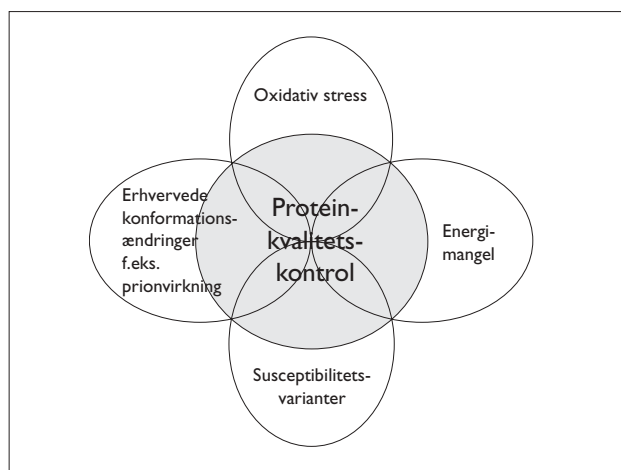


Fig. 2. Illustration af proteinkvalitetskontrollsystemernes samspil med de forskellige mekanismer, der kan være involveret i konformationssygdomme.

- tonuria missense substitutions, distant from the phenylalanine hydroxylase active site, illustrates a paradigm for mechanism and potential modulation of phenotype. *Mol Genet Metab* 2000;69:101-10.
7. Gregersen N, Andresen BS, Corydon MJ et al. Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat* 2001;18:169-89.
  8. Dobson CM. The structural basis of protein folding and its links with human disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:133-45.
  9. Soto C. Protein misfolding and disease: protein refolding and therapy. *FEBS Lett* 2001;498:204-7.
  10. Mattson MP, Chan SL, Duan W. Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiol Rev* 2002;82:637-72.
  11. Prusiner SB, Scott MR, DeArmond SJ et al. Prion protein biology. *Cell* 1998;93:337-48.
  12. Jensen PKA, Sørensen CB, Andresen BS et al. Keratinsygdomme. *Ugeskr Læger* 2000;162:1867-72.
  13. Baum J, Brodsky B. Folding of peptide models of collagen and misfolding in disease. *Curr Opin Struct Biol* 1999;9:122-8.
  14. Burch M, Blair E. The inheritance of hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 1999;20:313-6.
  15. Bullock AN, Fersht AR. Rescuing the function of mutant p53. *Nature Rev Cancer* 2001;1:68-76.
  16. Zyllicz M, King FW, Wawrzynow A. Hsp70 interactions with the p53 tumour suppressor protein. *EMBO J* 2001;20:4634-8.
  17. Gottesman S, Wickner S, Maurizi MR. Protein quality control: triage by chaperones and proteases. *Genes Dev* 1997;11:815-23.
  18. Wickner S, Maurizi MR, Gottesman S. Posttranslational quality control: folding, refolding, and degrading proteins. *Science* 1999;286:1888-93.
  19. Ellgaard L, Helenius A. ER quality control: towards an understanding at the molecular level. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:431-7.
  20. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science* 2002;295:1852-8.
  21. Schild H, Rammensee HG. Perfect use of imperfection. *Nature* 2000;404:709-10.
  22. Kalin N, Claass A, Sommer M et al. DeltaF508 CFTR protein expression in tissues from patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999;103:1379-89.
  23. Macario AJ, Conway DM. Sick chaperones and ageing: a perspective. *Ageing Res Rev* 2002;1:295-311.
  24. Squier TC. Oxidative stress and protein aggregation during biological ageing. *Exp Gerontol* 2001;36:1539-50.
  25. Lee CK, Weindruch R, Prolla TA. Gene-expression profile of the ageing brain in mice. *Nat Genet* 2000;25:294-7.
  26. Perutz MF. Glutamine repeats and neurodegenerative diseases: molecular aspects. *Trends Biochem Sci* 1999;24:58-63.
  27. Li SH, Lam S, Cheng AL et al. Intracellular huntingtin increases the expression of caspase-1 and induces apoptosis. *Hum Mol Genet* 2000;9:2859-67.
  28. Hodgson JG, Agopyan N, Gutekunst CA et al. A YAC mouse model for Huntington's disease with full-length mutant huntingtin, cytoplasmic toxicity, and selective striatal neurodegeneration. *Neuron* 1999;23:181-92.
  29. Jana NR, Tanaka M, Wang G et al. Polyglutamine length-dependent interaction of Hsp40 and Hsp70 family chaperones with truncated N-terminal huntingtin: their role in suppression of aggregation and cellular toxicity. *Hum Mol Genet* 2000;9:2009-18.
  30. Wolfe MS, Selkoe DJ. Biochemistry. Intramembrane proteases – mixing oil and water. *Science* 2002;296:2156-7.
  31. Yang Y, Turner RS, Gaut JR. The chaperone BiP/GRP78 binds to amyloid precursor protein and decreases Abeta40 and Abeta42 secretion. *J Biol Chem* 1998;273:25552-5.
  32. Katayama T, Imaizumi K, Sato N et al. Presenilin-1 mutations downregulate the signalling pathway of the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol* 1999;1:479-85.
  33. Shimura H, Hattori N, Kubo S et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000;25:302-5.
  34. Slavotinek AM, Biesecker LG. Unfolding the role of chaperones and chaperonins in human disease. *Trends Genet* 2001;17:528-35.
  35. Bucciantini M, Giannoni E, Chiti F et al. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature* 2002;416:507-11.
  36. Beal MF. Energetics in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 2000;23:298-304.
  37. Casley CS, Canevari L, Land JM et al. Beta-amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities. *J Neurochem* 2002;80:91-100.
  38. Blass JP. Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? *J Neurosci Res* 2001;66:851-6.
  39. Tarnopolsky MA, Beal MF. Potential for creatine and other therapies targeting cellular energy dysfunction in neurological disorders. *Ann Neurol* 2001;49:561-74.

## Monogent arvelige sygdomme

### STATUSARTIKEL

Peter K.A. Jensen

Unifaktorielt eller monogent arvelige sygdomme er tilstande, der skyldes nedarvning af et enkelt muteret gen (sygdomsallel); alternativt opstår monogen sygdom som følge af en nyopstået mutation i en af de to kønsceller, der ved befrugtningen giver ophav til individet. Den eksplosive øgning af vores kendskab til det humane genom har resulteret i lokalisering og isolering af talrige sygdomsrelaterede gener, og det er blevet muligt direkte at diagnosticere den underliggende molekylærgenetiske defekt (mutation) ved mange af disse sygdomme (1-5). Substitutioner af enkelte nukleotider og mikrodeletioner, der omfatter en enkelt eller nogle få nukleotider («punktmutationer») er de hyppigste sygdomsfremkaldende mutationer, men mere omfattende og komplekse mutationer kendes også (6) (Tabel 1).

### Hyppigheden af monogent arvelige sygdomme

Sygdomme, der nedarves monogent, klassificeres i henhold til genets lokalisering (på et autosom eller et kønskromosom) og i henhold til sygdommens nedarvning (dominant eller recessivt). Næsten alle klinisk betydende tilstande, der nedarves kønsbundet, skyldes recessivt virkende gener på X-kromosomet (X-bunden recessiv arv). Mange tidligere angivelser af hyppigheden af monogene sygdomme var underestimerede, især hvad angik sent debuterende sygdomme som Huntingtons chorea, familiær hyperkolesterolemie og adult polycystisk nyresygdom. Carter (7) estimerede i 1977 incidensen af autosomt dominante sygdomme til 7,0, autosomt recessive sygdomme til 2,5 og X-bundne sygdomme til 0,5, alle pr. 1.000 levendefødte. Dette gav en total incidens på 1%. På dette tidspunkt kendtes kun omkring 2.500 monogene sygdomme, men dette tal er siden blevet mere end firdoblet, og nogle af de nyerkendte sygdomme er overordentlig hyppige, f.eks. dominant arvelig brystcancer og