

- 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

dominant arvelig hereditær nonpolypøs kolorektal cancer (begge har en incidens på omkring 0,5 pr. 1.000 levende-fødte). Desuden har de nye muligheder for DNA-diagnostik vist, at for adskillige sygdomme, f.eks. dystrophia myotonica og fragilt X-syndrom, kan raske slægtninge til afficerede være bærere af en præmutation (se videre nedenfor), der, skønt den er harmløs for bæreren, har potentialet til at kunne ekspandere til en fuld, symptomgivende mutation hos afkommet. De i **Tabel 2** anførte hyppigheder skal opfattes som minimumsestimater.

Definition af dominans

Dominans er ikke en iboende egenskab ved en bestemt allel, men beskriver i stedet relationen mellem denne og den tilsvarende normale allel på det homologe kromosom. Hvis fænotypen i sammenhæng med genotyperne AA og AB er ens, men afviger fra fænotypen ved BB, siges allel A at være dominant i forhold til B, der er recessiv i forhold til A. Derfor manifesteres A, men ikke B i den heterozygote tilstand (AB). Et eksempel er Huntingtons chorea, hvor næsten alle afficerede er heterozygote for den muterede allel. Fra en stor indgift venezuelansk familie kendes dog syge individer, der er homozygote for den muterede allel; disse afviger fænotypisk ikke fra syge heterozygoter.

Hvis fænotypen i den heterozygote tilstand, AB, er inter-

Tabel 1. *Typer af mutationer, der kan give anledning til monogent arvelige sygdomme.*

Mutation	Hyppighed (%)	Konsekvens
Nukleotids substitutioner:		
1. <i>missense</i>	48	Ændret aminosyre
2. <i>nonsense</i>	12	Trunkeret protein
3. <i>splice site</i>	10	Abnormt mRNA
4. regulatoriske	1	Ændret genekspression
Små deletioner	16	Intet funktionelt protein (inkl. <i>frame shift</i>)
Store deletioner	5	<i>Contiguous gene syndrome</i>
Duplikationer	1	Trunkeret protein/øget gendosis
Små insertioner	6	Trunkeret protein (inkl. <i>frame shift</i>)
Komplekse rearrangementer	1	Variabel
Trinukleotidexpansioner	0,1	Variabel

Tabel 2. *Hyppigheden af monogent arvelige sygdomme.*

Type af monogen sygdom	Livstidsincidens*
Autosomal dominante	10,0
Autosomal recessive	3,0
X-bundne	2,0
Total	15,0

*) Pr. 1.000 levende-fødte. Inkluderer ikke præmutationer eller andre mutationer, der giver anledning til få eller ingen symptomer. Mutationer i mitokondriegenomet er ej heller inkluderet.

mediær i forhold til fænotyperne ved AA og BB, taler man om semidominans. Et eksempel er skeletdysplasien akondroplasi, der oprindeligt blev opfattet som en simpel dominant arvelig sygdom, men hvor det har vist sig, at individer, der er homozygote for den muterede allel, har en langt alvorligere, letal skeletdysplasi end heterozygoterne. Et andet eksempel er familiær hyperkolesterolæmi.

De fleste mutationer resulterer i en allel, der er recessiv i forhold til den normale (dominante) allel; mutationens fænotype ses derfor kun i den homozygote tilstand. Dette skyldes, at den tilbageværende normale allel i den heterozygote tilstand har tilstrækkelig aktivitet til, at fuld funktionalitet af genproduktet (oftest et enzym) kan opretholdes. Eksempelvis skal aktiviteten af enzymet fenylalanin hydroxylase, der katalyserer omdannelsen af fenylalanin til tyrosin, reduceres med over 95%, inden der opstår symptomer på Føllings sygdom (PKU). I nogle tilfælde kan der endvidere kompenseres, ved at det normale gens aktivitet opreguleres, så dannelsen af normalt genprodukt øges herfra; i andre tilfælde kan selve genproduktets aktivitet øges, f.eks. ved fosforyle-ring.

»Loss-of-function«-mutationer

I langt de fleste tilfælde vil tab af en funktion resultere i en recessivt virkende allel. I de relativt sjældne tilfælde af *loss-of-function*-mutationer, hvor den muterede allel er dominant virkende, tales om haploinsufficiens. Eksempler er gener, der koder for enzymer, der katalyserer et *rate-limiting*-trin i en metabolisk proces. Et andet eksempel er hereditær hæmragisk telangiectasi (HHT), der er en autosomal dominant vaskulær dysplasi karakteriseret ved udbredte arteriovenøse malformationer. Sygdommen skyldes en mutation i genet *ENG*, der koder for proteinet endoglin, der er receptor for vækstfaktoren TGF- β ; det abnorme protein resulterer i utilstrækkelig binding af vækstfaktoren til cellerne.

»Gain-of-function«-mutationer

I nogle tilfælde kan en mutation resultere i, at genproduktet opnår en ændret funktion, f.eks. kan et enzyms *active site* ændres, så det binder et nyt substrat, eller et protein kan ændres, så det bliver substrat for et enzym. Det sidstnævnte er muligvis mekanismen bag opståelsen af Huntingtons chorea (8)). Mutation kan også resultere i øget aktivitet af et protein, hvilket f.eks. ses ved mutation i *SCN4A*-genet, der koder for α -*subunit* af natriumkanalen i skeletmuskulatur; mutationen resulterer i hyperkalæmisk periodisk paralys, der skyldes tab af regulatorisk inaktivering af natriumkanalen. Mutationer i onkogener er andre eksempler på dominantvirkende *gain-of-function*-mutationer, hvor aktiviteten af de tilsvarende proteiner er øget (9).

Der er eksempler på, at en mutation kan tilføre genproduktet en helt ny funktion. En letalt forløbende blødningsforstyrrelse vides at opstå som følge af en nukleotids substitution i genet for α_1 -antitrypsin, hvorved methionin bliver erstattet med arginin i position 358. Effekten heraf er, at α_1 -antitrypsin, der normalt er en inhibitor af elastase, bliver omdannet til en inhibitor af trombin.

Sygdom kan i sjældne tilfælde opstå som følge af øget

gendosis, som det kendes ved duplikation af PMP22-genet på kromosom 17; genet koder for perifer myelinprotein 22. Duplikation af genet på det ene homologe kromosom medfører en type af dominant arvelig perifer neuropati (Charcot-Marie-Tooths sygdom). Det kan bemærkes, at deletion af den ene kopi af samme gen medfører dominant arvelig tryk-betinget neuropati.

Dominant negative mutationer

Hvis en muteret allel interfererer med virkningen af den normale allel, tales der om en dominant negativ mutation. Dette ses som oftest, når proteinet interagerer med andre proteiner i dannelsen af en multimer. Hvis et protein indgår i en dimer (gælder f.eks. keratinfiler i keratinocytter), vil en muteret og en normal allel kun danne 25% normale dimere med 75% tab af funktion. Et eksempel herpå er keratinsygdomme (epidermolysis bullosa simplex m.fl.). Noget lignende gør sig gældende ved osteogenesis imperfecta, hvor sidstnævnte skyldes mutationer i kollagenener. Det modne kollagenmolekyle er opbygget af tre polypeptidkæder (der kodes af hver sit gen), der er snoet om hinanden og danner en trippel helix. En punktmutation, der resulterer i en kritisk aminosyreudskiftning i en af polypeptiderne, kan hindre dannelsen af helixstrukturen og derfor af funktionelt kollagen. Som konsekvens heraf kan dominant letal osteogenesis imperfecta opstå.

Recessive mutationer med dominant effekt

Nogle mutationer viser et dominant nedarvningsmønster, til trods for at de på det cellulære og molekylære plan er recessivt virkende. Det klassiske eksempel er mutationer i RB-1-genet, der forårsager retinoblastom. De familiære tilfælde viser dominant nedarvning, men de heterozygote celler i retina er fuldstændig normalt fungerende. Forklaringen er, at mutation i den ene allel nedarves, mens mutation i den anden allel sker i mindst en retinacelle i en kritisk fase i dannelsen af nethinden (somatisk mutation), hvorefter retinoblastomet opstår. Cellerne i retina er så talrige, at en somatisk mutation i mindst en celle er overordentlig sandsynlig, hvorfor nedarvningen tilsyneladende er dominant.

RB-1-genet er et eksempel på et tumorsuppressorgen, hvoraf der efterhånden kendes et stort antal. Det vides således, at ovennævnte *two-hit*-hypotese kan forklare mange dominant arvelige cancersyndromer (9), hvor den nedarvede mutation i kønscellerne resulterer i en *loss-of-function*-, recessivt virkende allel; somatisk mutation i den anden allel fører til cancerudvikling.

Dynamiske mutationer

Den hyppigste årsag til arvelig mental retardering er fragilt X-syndrom. Navnet skyldes, at der i celler, der dyrkes i folinsyrefattigt medium, opstår en svær konstriktion på den nederste del af X-kromosomets lange arm. I dag ved man, at syndromet forårsages af en mutation, der har form af en trinukleotid ekspansion i FMR1-genet, der er lokaliseret i bånd Xq27.3 (svarende til den cytologisk påviselige konstriktion). Et stigende antal monogene sygdomme, hvoraf mange er neurodegenerative lidelser, findes at være forårsaget af så-

danne trinukleotid ekspansioner. Trinukleotiderne, der hyppigst er af typen cytosin-adenin-guanin (CAG) eller cytosin-guanin-guanin (CGG), findes i nogle tilfælde i den kodende del af genet; i andre tilfælde (som ved FMR1-genet) findes trinukleotidet uden for den kodende region. De pågældende gener indeholder normalt et lavt, men varierende antal kopier af trinukleotidet – i FMR1-genet findes fra seks til 55 kopier. Det muterede FMR1-gen indeholder et langt større antal kopier, fra 200 og op til et par tusinde kopier. Det forøgede antal kopier medfører af ikke helt klarlagte årsager inaktivering af FMR1-genet og dermed symptomer på fragilt X-syndrom (i andre tilfælde, som ved Huntingtons chorea, der er et andet eksempel på en »trinukleotidsygdom«, formodes trinukleotid ekspansionen at føre til en *gain-of-function*-mutation). En bærer er en person, der har et moderat forøget antal kopier (55-200); dette kaldes en præmutation, og den leder ikke til klinisk sygdom. Men præmutationen er genetisk ustabil, således at der er en tendens til, at kopitallet øges (det modsatte kan også ses) fra en generation til den næste (deraf navnet dynamisk mutation). Det er påvist, at sandsynligheden for yderligere ekspansion korrelerer med kopitallet i den præmuterede allel. Det er ejendommeligt, at ekspansionen fra præmutation til fuld mutation ved fragilt X-syndrom kun sker i de maternelle kønsceller, mens faderen giver præmutationen videre i uændret form til sine døtre. Da der for flertallet af de involverede sygdomme er en korrelation mellem antal trinukleotidkopier og sygdommens sværhedsgrad, er der en tendens til stigende sværhedsgrad ned gennem generationerne. Dette fænomen kaldes anticipation.

Gonadal mosaicisme

Ved nyopståede mutationer, der er meget hyppige ved visse monogene sygdomme, f.eks. autosomal dominant akondroplasi (80%) og X-bunden recessiv Duchennes muskeldystrofi (30%), anses gentagelsesrisikoen i reglen for at være negligabel. Imidlertid er der i nogle tilfælde en klart øget risiko for, at det næste barn bliver afficeret af samme sygdom. De nye muligheder for at klarlægge det molekylærgenetiske grundlag for mange af disse sygdomme har vist, at de pågældende tilfælde kan forklares ved gonadal mosaicisme: tilstedeværelse af to genetisk forskellige kønscellelinjer hos den ene af i øvrigt raske forældre. Mutationen er opstået postzygotisk, men tidligt under embryogenesen og ofte inden dannelsen af kønscellerne. Undersøgelse af personer med gonadal mosaicisme har indikeret, at op mod 50% af disse også har mutationen i en somatisk cellelinje (10).

Hyppigheden af gonadal mosaicisme varierer med sygdommen. Ved fascioskapulohumeral muskeldystrofi og osteogenesis imperfecta findes gonadal mosaicisme i 15-20% af alle tilfælde, mens der ved achondroplasia kun er beskrevet ganske få tilfælde. Også ved Duchennes muskeldystrofi og tuberøs sklerose er gonadal mosaicisme hyppig (hos begge forældre). Eksistensen af gonadal mosaicisme kan have afgørende betydning for den genetiske rådgivning, der gives til forældrene til et barn med en monogen sygdom, der tilsyneladende er opstået ved en ny mutation.

Genetisk heterogenitet

Genetisk heterogenitet er et hyppigt fænomen, der refererer til det faktum, at mange monogene sygdomme kan opstå ved mutation i flere forskellige gener. Den dominante arvelige sygdom tuberøs sklerose kan opstå som følge af mutation i enten TSC1-genet på kromosom 9 eller i TSC2-genet på kromosom 16. Sensorineural døvhed og Charcot-Marie-Tooths sygdom er andre markante eksempler.

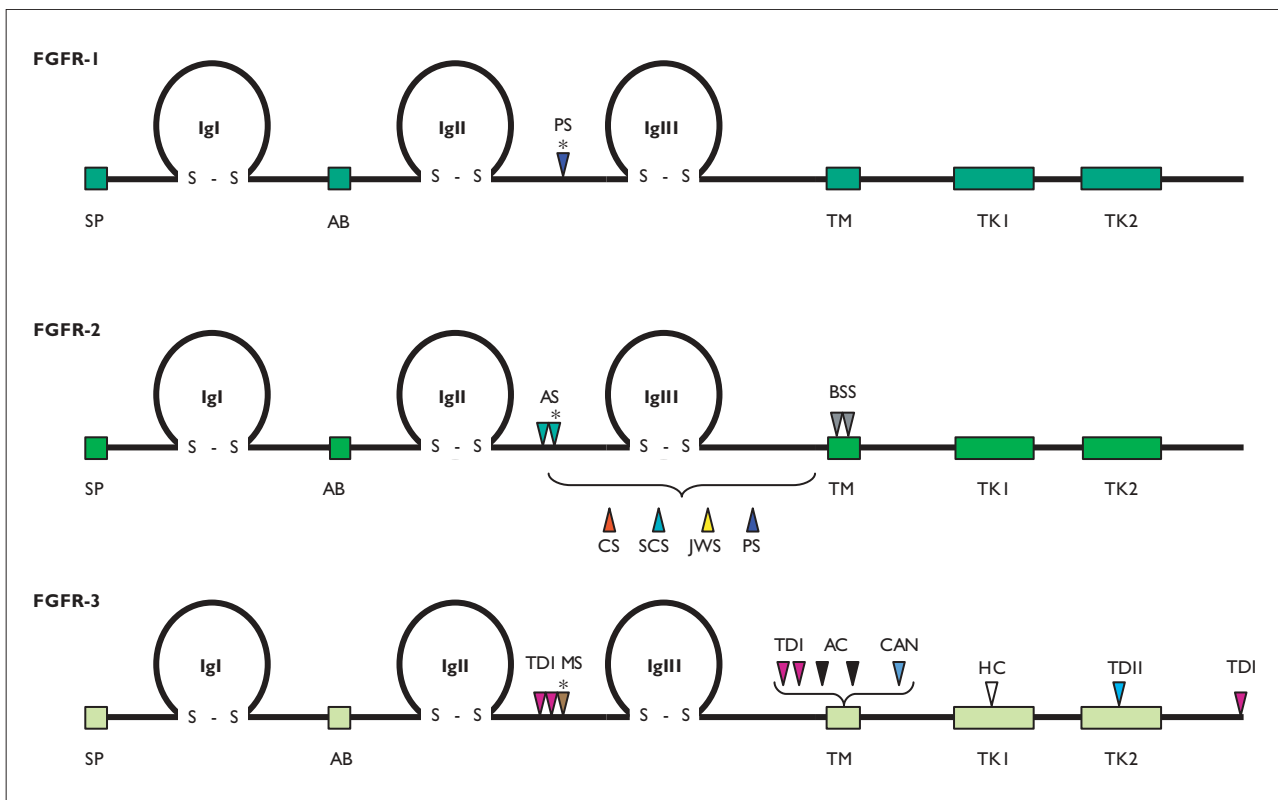
Genetisk heterogenitet kan også forekomme i samme locus. En person med en autosomal recessiv sygdom, f.eks. cystisk fibrose, siges at være *compound* heterozygot, såfremt der er to forskellige sygdomsalleler på de to homologe kromosomer. I nogle tilfælde varierer det kliniske billede med typen af mutationer, som individet har. For eksempel har individer med cystisk fibrose, der er homozygote for den såkaldte $\Delta F508$ -mutation, en højere incidens af pancreasinsufficiens end *compound*-heterozygoter.

Den modsatte situation, at mutation i samme gen kan give anledning til mere end én sygdom, kendes også. Mutation i COL2A1-genet kan medføre fire forskellige typer af osteogenesis imperfecta og desuden Ehlers-Danlos' syndrom type VIIIB. Mutationer i fibroblastvækstfaktorreceptor 2 (FGFR2)-genet kan give ophav til tre forskellige kraniosynostoser, Pfeiffers, Crouzons og Jackson-Weiss' syndrom (Fig. 1).

Genomisk prægning og uniparental disomi

Normalt antages det, at begge forældres gener i lige grad præger den tidlige udvikling under embryogenesen. Eksperimentelle undersøgelser har imidlertid gjort det klart, at det paternelle og det materielle genom, til trods for deres identiske genetiske bidrag, ikke er funktionelle ækvivalenter, og at begge er afgørende for normal udvikling. Fænomenet tilskrives differentiell epigenetisk modifikation (bl.a. metylering af nukleotider) af genomet i kønscellerne, hvilket fører til inaktivering af visse områder på kromosomerne under embryogenesen. Dette kaldes genomisk prægning (*imprinting*) og leder til funktionel hemizygoti for et mindre antal gener, idet kun det materielle eller det paternelle er udtrykt.

Uniparental disomi (UPD) refererer til det fænomen, at begge homologe af et kromosompar eller en kromosomal region kun hidrører fra den ene af forældrene. Dette kan i nogle tilfælde resultere i en abnorm fænotype, såfremt det involverede kromosom indeholder prægede gener. Afhængig af prægningsstatus og af, hvilken forælder UPD stammer fra, kan konsekvensen være, at personen enten ikke har nogen aktiv allel for det prægede gen, eller at der er dobbelt-ekspression af den pågældende allel. Det bedste eksempel på UPD, hvor genomisk prægning er involveret, er Prader-Willis og Angelmans syndromer, hvor region q11-13 på kro-



AC = achondroplasia; AS = Aperts syndrom; BBS = Beare-Stevensons syndrom; CAN = Crouzons syndrom med acanthosis nigricans; CS = Crouzons syndrom; HC = hypochondroplasia; JWS = Jackson-Weiss' syndrom; MS = Muenkes syndrom; PS = Pfeiffers syndrom; SCS = Saethre-Chatzons syndrom; TDI = Thanatofor dysplasia type I; TDII = Thanatofor dysplasia type II. Bemærk, at samme mutation (der medfører udskiftning af prolin med arginin) i samme position i FGFR-1, -2 og -3 (*), giver anledning til hhv. Pfeiffers syndrom, Aperts syndrom og Muenkes syndrom.

Fig. 1. Fibroblastvækstfaktorreceptorerne FGFR-1, -2 og -3 med angivelse af de hyppige områder for mutation ved en række kondrodystrofier og kraniosynostoser. Proteinet består af en ekstracellulær del med et signalpeptid (SP), et acidofilt domæne (AB) og tre immunoglobulinlignende domæner (IgI, IgII og IgIII); et transmembrant domæne (TM) og et intracellulært tyrosinkinasedomæne, der er opsplittet i to dele (TK1 og TK2). Venligst udlånt af Jens Michael Hertz, klinisk genetisk afdeling, Århus Kommunehospital.

mosom 15 er involveret. Prader-Willis syndrom forårsages af manglende aktivitet af paternelle gener, der kan skyldes deletion af det paternelle kromosom 15 eller maternal UPD. Angelmans syndrom skyldes omvendt manglende aktivitet af maternelle gener og kan forårsages af deletion af det maternelle kromosom 15 eller paternal UPD.

Det synes uundgåeligt, at den forøgede viden om det humane genom i høj grad vil ændre vort syn på, hvordan vi skal definere, forebygge og behandle sygdomme i fremtiden. Talrige nye sygdomsrelaterede mutationer vil utvivlsomt blive beskrevet i de kommende år, og sundhedsvæsenet vil komme til at stå over for store udfordringer, hvor en hård prioritering bliver nødvendig, hvis de mange nye muligheder skal komme os optimalt til gode.

Summary

Peter K.A. Jensen: Monogenic hereditary diseases.

Ugeskr Læger 2003;165:805-9.

Monogenic disorders are caused by the inheritance of single gene mutations; alternatively, a monogenic disorder arises as a consequence of a de novo mutation in either the paternal or maternal germ line. The exponential increase in our understanding of the human genome has resulted in the localisation and cloning of a vast number of disease genes

which has enabled the precise characterization of the underlying molecular defect in many of these disorders. Single nucleotide substitutions and microdeletions are the major types of disease-related mutations, but more complex mutations have also been described.

Reprints: Peter K.A. Jensen, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C.

Antaget den 16. januar 2003.

Århus Kommunehospital, Klinisk Genetisk Afdeling.

Litteratur

1. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz, RE et al, eds. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics, 4th ed. London: Churchill Livingstone, 2002.
2. Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1986.
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/jan>. 2003.
4. <http://www.nhgri.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html/jan>. 2003.
5. Hertz JM, Jensen PKA, Bolund L. Gener og sygdom. Odontologi 2000. København: Munksgaard, 2000:69-84.
6. Cooper DN, Krawczak M, Antonarakis SE. The nature and mechanism of human gene mutation. I: Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:259-91.
7. Carter CO. Monogenic disorders. J Med Genet 1977;14:316-20.
8. Gregersen N, Bross P, Bolund LA. Konformationssygdomme. Ugeskr Læger 2003;165:801-5.
9. Gerdes A-MA. Cancergenetik. Ugeskr Læger 2002;164:2865-71.
10. Zlotogora J. Mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. Am J Med Genet 1993;46:182-4.

Nefrektomi ved metastatisk renalcellekarcinom – en gammel myte i ny forklædning?

INTERNATIONAL FORSKNING

Frede Donskov & Hans von der Maase

Ved renalcellekarcinom konstateres tilstedeværelse af multiple metastaser samtidig med diagnosticering af primærtumoren i nyren hos ca. en tredjedel af patienterne.

Der er nu publiceret to randomiserede studier, hvori man har søgt at belyse, hvorvidt nefrektomi forud for immunterapi med interferon-alfa øger overlevelsen sammenlignet med behandling med immunterapi alene hos patienter med metastatisk renalcellekarcinom (mRCC) (1, 2). Kravet til indgang i begge studier var god almentilstand, dvs. få eller ingen sygdomssymptomer. Behandlingen med interferon var ens i begge studier, 5 mio. IU/m² s.c. × 3 ugentlig indtil progression.

I det amerikanske studie (1) blev patienterne randomiseret til radikal nefrektomi plus efterfølgende behandling med interferon-alfa (n=120) eller interferon-alfa alene (n=121). Medianoverlevelsen i den første gruppe var 11,1 mdr. sam-

menholdt med 8,1 mdr. i gruppen med interferon alene (p=0,05).

I det europæiske studie (2) blev patienterne på samme måde randomiseret til enten radikal nefrektomi plus interferon-alfa (n=42) eller interferon-alfa alene (n=43). Mediantid til progression (5 vs. 3 mdr., p=0,04) og medianoverlevelse (17 vs. 7 mdr., p=0,03) var statistisk signifikant længere i gruppen af patienter, der blev behandlet med nefrektomi plus interferon-alfa. Overlevelsen efter tre år var imidlertid ikke forskellig.

Begge tidsskrifter fulgte op på disse to studier med *editorials* (3, 4), hvor man trods kritiske bemærkninger konkluderede, at standardbehandling ved mRCC hos patienter med god almentilstand nu er nefrektomi.

Kommentarer

Spørgsmålet er, om ikke tidligere tiders myte – at nefrektomi ved metastatisk nyrekræft vil få metastatiske processer til at forsvinde – er dukket op i en ny forklædning.

1) Patienter med metastatisk cancer (også ikkenyre-