

Polydaktyli – en ciliär sjukdom

Oeri (1901) var den förste som beskrev det som efter 1933 kallas Kartageners syndrom efter dennes noggranna beskrivning: sinuit, bronkiektasier och situs inversus. Även spermier och tubor kan drabbas, och manliga patienter är ofta sterila.

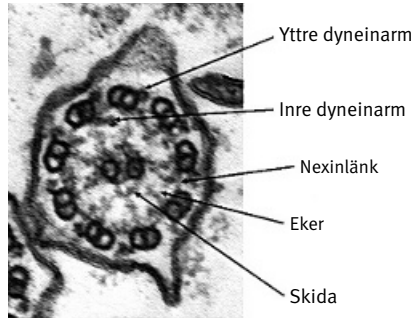
Sedan man funnit att deras spermier var orörliga visade Afzelius (1975) med elektronmikroskopi att cilierna i luftvägar och spermier var defekta. Situs inversus förklaras av att cilierna i den embryonala noden (Hensens nod) är orörliga. Då blir kroppens asymmetri slumpartad, och situs inversus uppträder i 50 procent av fallen.

Åtminstone 13 olika ciliedefekter har beskrivits. Vid några av dem är ciliernas rörlighet delvis bevarad. Därför förekommer situs inversus i mindre än 50 procent av fallen. Sjukdomen kallas nu primär ciliär dyskinesi och omfattar även fallen utan situs inversus.

De flesta av kroppens celler har endast en cilie, vilken som regel är orörlig och kallas primärt cilium, oftast med sensorisk funktion. Ett exempel är i näshinnans tappar och stavar. I blodceller tycks det inte finnas cilier. Det finns åtminstone 250 olika proteiner i cilierna. Dessa proteiner kan också finnas på andra ställen i cellerna. Sedan 2003 har man börjat förstå att många egendomliga syndrom beror på mutationer som drabbar cilierna. Situs inversus förekommer vid några av dessa. Manifestationerna blir mycket varierande, beroende på vilken del eller funktion av cilien som drabbas och på dess betydelse för organet eller vävnaden. Polydaktyli kan uppträda, möjligen för att vandrigen av celler inte registreras på rätt sätt av cilierna när extremiteterna bildas.

Exempel på ciliesyndrom är autosomal dominant och autosomal recessiv polycystnjure, Meckel-Grubers syndrom, Ushers syndrom och Jouberts syndrom. Vid fyra syndrom, nefronoftis (ingår även i Senior-Løkens syndrom), Alströms syndrom, orofacialdigitalt syndrom, som omfattar tio varianter, och Bardet-Biedls syndrom, drabbar mutationen centriol/basalkropp, ciliens rot-system.

Endast vid en av dessa ciliopatier förefaller besvär från respirationsvägarna vara vanliga, bl a sinuit och pneumoni, nämligen vid Alströms syndrom, men elektronmikroskopi av cilierna har inte rap-



Elektronmikroskopisk bild av tvärsnitt av normal cilie från näsan. De namngivna strukturerna kan saknas eller vara defekta vid primär ciliär dyskinesi. Med tillstånd av Acta Paediatrica. Foto: Birgitta Carlén

porterats. Vid Bardet-Biedls syndrom har astma beskrivits.

Nyligen fick vi ciliepreparat från näsa och bronker från ett syndromfall för diagnostik. Kliniskt föreligger likheter med såväl Bardet-Biedls syndrom som orofacialdigitalt syndrom, och dessutom från födelsen upprepade besvär från respirationsvägarna. Elektronmikroskopi visade ytterst få cilier, och de var normala. I flertalet celler låg basalkropparna, alltså just de strukturer som skall vara drabbade vid dessa två syndrom, långt nere i cytoplasman i stället för vid cellytan. I cytoplasman utformades ibland cilier och ofta cystor.

Vi föreslår termen »centriole/basal body disarray« för denna förändring. Inget sådant fall har tidigare beskrivits. Fler patienter med ciliopatier, särskilt med symtom från luftvägarna, bör naturligtvis undersökas med elektronmikroskopi av cilierna.

Mutationerna kan dock vara av sådan art att strukturella förändringar inte fångas med konventionell elektronmikroskopi. Det är sedan länge känt att cilierna i enstaka fall av Kartageners syndrom ser normala ut. Ljusedmikroskopisk immunfluorescens eller elektronmikroskopisk immuncytokemi kan kanske avslöja några sådana defekter, liksom genetik och proteomik.

Unne Stenram
professor emeritus,
Patologen,
Lunds universitet

Stenram U, et al. Orofacialdigital-like syndrome with respiratory tract symptoms from birth and ultrastructural centriole/basal body disarray. Acta Paediatr. 2007;96:1101-4.

Telomerens roll omvärderas

Telomeren består av en kort sekvens baspar, som upprepas ett stort antal gånger, lokaliserade i slutet av varje kromosom. Den har visats ha en stabiliserande funktion och skyddar genom från nedbrytning och från sammanslagning av olika kromosomer. Telomeren »klippas« också ned för varje celledelning, vilket begränsar antalet gånger en cell kan delas. Då kromosomerna i äldre individers celler visats ha kortare telomere än hos yngre individer har telomeren kopplats till åldrande.

Men nu visar en grupp forskare från Schweiz att telomeren även har en annan roll: den transkriberas nämligen till RNA-molekyler. Rönen presenteras i tidskriften Science. Forskarna gjorde upptäckten av en slump då de tittade på ett protein som bryter ned RNA och fann sekvenser av RNA som överensstämde med telomerens sekvens.

RNA-molekylerna fanns lokaliserade främst i anslutning till själva telomeren. Exakt vilken funktion dessa RNA-molekyler har är emellertid inte känt, men forskarna spekulerar över att de på något sätt skulle kunna påverka längden av själva telomeren. Rönen skulle kunna vara relevanta inom bl a onkologi, då telomerens funktion visats vara utslagen i vissa tumörer, något som bidrar till att cellerna kan delas okontrollerat. Den korta upprepade sekvensen troddes i sig – fram till den aktuella artikeln i Science – inte spela någon roll utom att den alltså skyddar kromosomen och förkortas vid varje celledelning.

Att telomeren utgör bas för RNA är inte den enda uppmärksammade nyheten kring telomeren. En studie presenterad i tidskriften Genes & Development, och som refereras i News@Nature, visar hur lång telomeren minst måste vara för att den ska fungera normalt. Studien visar att om telomeren inte består av minst 12,8 repeterade sekvenser på vardera sex baspar (vilket alltså ger en total längd på 77 baspar) så skyddas inte kromosomen utan riskerar att smälta samman med en annan kromosom.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Azzalin C, et al. Telomeric repeat-containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. Science. Epub 2007 Oct 4. Genes Devel. doi: 10.1101/gad439107 News@Nature. doi:1038/449515a