

Rune Østern
Medisinsk genetisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Tromsø 9/5-10

Fondet for forskning om muskelsykdommer
v/Foreningen for muskelsyke
Brynsveien 96
1352 Kolsås

Rapport og regnskap for delprosjekt 2 av prosjektet:

Charcot-Marie-Tooth sykdom (CMT): Statistisk analyse og revisjon av molekulærgenetisk diagnostikk i en pasientpopulasjon, samt identifikasjon av sykdomslocus hos en stor norsk familie med CMT.

Delprosjekt 1 "6 års erfaring med molekulærgenetiske analyser for Charcot Marie Tooth ved Medisinsk genetisk avdeling, UNN"

Delprosjekt 2 "Helgenomisk koblingsanalyse i en familie med Charcot Marie Tooth type 2 av ukjent årsak"

Prosjektleder for hele prosjektet: Øivind Nilssen
Prosjektleder for delprosjekt 2: Toril Fagerheim

Midler tildelt delprosjekt 2 for 2009:

Forening for muskelsyke: 70 000.- (driftsmidler)

Personell tilknyttet delprosjekt 2 i 2009/2010:

Øivind Nilssen, professor og hovedveileder for stipendiat Rune Østern. Toril Fagerheim, Dr. scient., forsker I, Medisinsk genetisk avdeling, UNN. Rune Østern, cand. med., spesialist i medisinsk genetikk, overlege ved Medisinsk genetisk avdeling, UNN. Samarbeidspartnere utenom UNN/UIT: Arve Dahl, dr. med., overlege ved Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet. Arvid Heiberg, overlege, prof. dr. med., Seksjon for klinisk genetikk, Rikshospitalet. Inger Lund-Petersen, tidligere seksjonsleder ved Kompetansesenter for medfødte muskelsykdommer, Rikshospitalet. Dr. Tim M Strom, Universitetet i München, German Research Center for Environmental Health.

Bakgrunn:

Som delaktig i Nevromuskulært Kompetansesenter har vi vært involvert i utredningen av en stor familie med Charcot Marie Tooth type 2 (CMT2), det har ikke vært mulig å gi dem en eksakt diagnose med laboratorieundersøkelser som er tilgjengelig innenfor den kliniske virksomheten. Familien har

mange affiserte og Kompetansesenter for medfødte muskelsykdommer på Rikshospitalet har anmodet oss om utrede saken videre. Formålet med prosjektet har vært å:

- 1: Identifisere det kromosomale området hvor det sykdomsassosierte genet er lokalisert med koblingsanalyser.
- 2: Identifisere og karakterisere genet og mutasjonen som er årsak til sykdommen.
- 3: Sammenstille det genetiske resultatet med kliniske funn.
- 4: Publisere resultatene i et internasjonalt tidsskrift.

Koblingsanalyser:

Laboratorieanalysen ble gjort som et samarbeidsprosjekt med Universitetet i München. De analyserte SNPs (single nucleotide polymorphisms) som er normalvariasjoner av enkelt nukleotider fordelt over hele genomet. SNP med en avstand på 0.31cM (210.000 basepar) (10K) ble testet på et utvalg av ca. 20 personer. SNP analysen ble gjort på Illumina Human CNV370 arrays og etter sjekk for mulige genotypingsfeil ble rådata levert til oss. Rådata ble gjort om til et format som passet statistikk dataprogrammet Merlin, som ved bruk i sannsynlighetsberegning ga oss verdier for DNA markører som nedarves sammen med sykdommen med en hyppighet som er større enn forventet ut ifra tilfeldigheter (50/50) alene. Slike DNA markør angir områder på enkeltkromosomer hvor sykdomsgenet kan være lokalisert.

Testing av kandidatgener:

Koblingsanalyserne identifiserte et kandidat område på kromosom 21 som inneholdt omtrent 12 millioner basepar og ca. 150 gener. Ingen av genene i området hadde tidligere blitt assosiert med CMT. Regionen inneholdt imidlertid et gen som er assosiert med en neuro degenerativ tilstand som klinisk har lite til felles med CMT. Med sekvensering påviste vi en mutasjon i det genet, mutasjonen segregerer med sykdommen og må anses som årsaken til familiens arvelige sykdom. Det kliniske bildet i familien er imidlertid så forskjellig fra det man fra før har assosiert med det aktuelle genet at det ikke har blitt undersøkt i klinisk sammenheng.

Beskrivelse av kliniske symptomer:

Den spesifikke mutasjonen som er assosiert med sykdommen i denne familien vil være en vanlig årsak til CMT2 lignende kliniske symptomer i Norge. Vi gjør nå fornyet klinisk og nevrofysiologisk undersøkelse av de fleste affiserte familiemedlemmene for å beskrive symptombildet slik det arter seg på mange ulike stadier i sykdomsutviklingen.

Regnskap:

Regnskap for 2009 og 2010 er vedlagt som 2 separate pdf filer. Utgifter framover er knyttet til reagenser og laboratorieundersøkelser i forbindelse med kvalitetssikring og kontrollundersøkelser av resultatene samt undersøkelse av noen nye familiemedlemmer som inkluderes i studien.

Med vennlig hilsen
og tusen takk for støtten.

Rune Østern