

Specifik transkriptionsfaktor kan nu kopplas till personlighet

Svensk frontlinjeforskning

Damberg M, Garpenstrand H, Hallman J, Orelund L. Genetic mechanisms of behavior – don't forget about the transcription factors.

Mol Psychiatry 2001;6(5):503-10

I tidskriften *Molecular Psychiatry* senaste nummer (september) publiceras, i form av utvald Millenniumartikel, data som redovisar och diskuterar nya resultat av forskning rörande s k transkriptionsfaktorer, och gener kodande för dessa, som bakgrund till personlighet och psykisk ohälsa.

I artikeln presenterar vi data som visar att regleringen av monoaminoxidas (MAO) i trombocyter, vilken är kopplad till personlighet och vissa psykiska sjuk-

domar, sker på en transkriptionell nivå, samt att transkriptionsfaktorn AP-2 β är kopplad både till trombocyternas MAO och till personlighet och specifikt beteende. Transkriptionsfaktorn AP-2 β är av avgörande betydelse för utvecklingen av mitthjärnan och hjärnstammen, och AP-2 β binds till reglerande sekvenser i många gener som kodar för exempelvis enzymer och receptorer i de monoaminerga transmittersystemen.

Vi har visat att en speciell variant av genen som kodar för AP-2 β är vanligare vid vissa personlighetskaraktistika samt hos kvinnor med hetsättningsdiagnos. Vi noterade också att denna genotypvariant var starkt kopplad till låga nivåer av MAO i trombocyter. Mot bakgrund av dessa resultat förefaller den långvariga frågan om sambandet mellan MAO i trombocyter och personlighet vara nära sin lösning.

Vidare har vi i studier på råttor efter kronisk behandling med antidepressiva

läkemedel, t ex citalopram, observerat dramatiska förändringar i såväl uttrycket av AP-2 β -proteinet i hjärnan som proteinets DNA-bindande kapacitet.

Detta är första gången som en specifik transkriptionsfaktor kunnat kopplas till personlighet. Denna nya kunskap kan komma att ha stor betydelse för ökad förståelse av de molekylära biologiska faktorerna bakom människans personlighet och flera psykiska sjukdomar. I sökandet efter nya angreppspunkter för läkemedel kommer med stor sannolikhet substanser med effekt på specifika transkriptionsfaktorer, eller på deras bindningsställen, att vara intressanta.

Lars Orelund

Lars.Orelund@neuro.uu.se

Avhandling

Vitamin A-receptorers aktivering i centrala nervsystemet

Vitamin A och dess metaboliska derivat (retinoider) har visats vara essentiella för korrekt utveckling och funktion av diverse organ, som hjärta, lungor och lever, samt nervsystem, syn- och fortplantningsorgan. Vitamin A, som återfinns i föda, omvandlas i kroppen till biologiskt aktiva retinoider som sedan binder och aktiverar en grupp proteiner i cellkärnan, s k retinoidreceptorer, och på så sätt påverkar den repertoar av gener som uttrycks i en given cell. Två vitamin A-derivat spelar den mest framträdande rollen i celler, nämligen all-trans-retinolsyra och 9-cis-retinolsyra.

Den viktiga funktion som retinoider spelar har påvisats genom försök med att variera mängden vitamin A i födan hos laboratoriedjur. Dessa studier visar att både för låga och för höga halter av vitamin A leder till bl a neurologiska problem, missbildningar i ben, hud och diverse organ samt synfel hos behandlade embryon. Samma typ av resultat har kunnat påvisas i djur som saknar retinoidreceptorer, vilket tyder på att vitamin A utför sin essentiella funktion genom att aktivera just denna grupp av proteiner.

För att bättre kunna förstå retinoidreceptorers roll under utvecklingen är det viktigt att kunna påvisa var i kroppen de är aktiva. Vi har utvecklat ett

system i möss där aktiva retinoidreceptorer leder till produktion av ett specifikt protein som kan detekteras genom infärgning av vävnadsprov. Med hjälp av detta nya system visar vi att retinoider produceras i större delen av nervsystemet under embryots utveckling där de spelar en viktig roll.

Vidare visar vi att framhjärnans utveckling är beroende av retinoider och att en viss typ av stödceller, gliaceller, producerar retinoider i denna vävnad. Framhjärnan ger upphov till strukturer som är viktiga för muskulär kontroll och emotionella reaktioner och som påverkas vid bl a drogberoende.

Att retinoider är absolut nödvändiga under embryoutveckling är sedan länge känt, men deras roll i vuxna djur är mindre klagjord. Vi har studerat vilka retinoidreceptorer och retinoidbindande proteiner som återfinns i den vuxna hjärnan och visar att nästan alla kända typer av dessa proteiner är representerade. Vidare visar både våra egna och andras resultat att retinoider fortsätter att produceras hos vuxna individer och att de spelar en viktig roll för korrekt minnesbildning bland annat.

Ända sedan deras upptäckt i slutet av 1980-talet har man trott att retinoidreceptorer binder och aktiveras endast av just retinoider. Vi har emellertid kunnat visa att även fettsyror som återfinns na-

turligt i den vuxna hjärnan har kapaciteten att aktivera denna typ av proteiner. Framför allt en fettsyra, kallad dokosa-hexaensyra (DHA), som utgör mellan 30 och 50 procent av alla fettsyror i hjärnan, kan leda till aktivering av en av de två kända retinoidreceptorerna. Studier visar att DHA är viktig för korrekt utveckling av hjärnan och dess funktioner, bl a för inlärningskapacitet och minnesbildning, processer som även påverkas när retinoidreceptorer saknas.

Dessa resultat tyder på att retinoidreceptorer spelar en viktigare roll i den vuxna hjärnan än man tidigare trott och banar väg för framställandet av nya, syntetiska molekyler för aktivering och reglering av denna klass av proteiner.

Alexander Mata de Urquiza

amat@licr.ki.se

Avhandlingens titel: *Finding the ligand: Retinoid receptor activation in the CNS.*
ISBN nr: 91-7349-010-5, Karolinska University Press

Ludwiginstitutet för cancerforskning, institutionen för cell- och molekylärbiologi, CMB, KI Campus