

MEDISINSK GENETISK AVDELING

0. INNLEDNING

Øivind Nilssen har vært ansatt som professor II i perioden 010105-140205, og som professor I, fra 150206. Bo Dreyer var stipendiat fram til Februar og Toril Fagerheim var post.doc i perioden 010105 – 311205. I tillegg er Malachy Okeke stipendiat (til Mars 2007) og Harald Strand Mastergradstudent (til Mai, 2006). Valeria Marton (UNN/Med.Fak.) og Mona Nystad (UNN) har bidratt i undervisning i medisinsk genetikk for medisinerstudenter.

1. FORSKNING

1.2. Forskningsprosjekter

Prosjektansvarlig: Øivind Nilssen

Utredning av mutasjonsspektrum for norske, danske og svenske pasienter med Usher syndrom type IIA. Populasjonsgenetisk studie av europeiske og amerikanske pasienter. Studien inngikk i Bo Dreyers Dr.gradsarbeide og er en omfattende molekylærgenetisk analyse av en spesifikk genetisk årsak til døvblindhet som er resessivt nedarvet og koblet til kromosom 1q41. Gjennom denne studien av 113 Scandinaviske familier analysen er det avdekket mer enn 50 forskjellige sykdomsmutasjoner. Arbeidet har betydning for forståelse av etiologi og for genetisk diagnostikk.

Cytomegalovirus-indusert kromosombrudd og betydning for utvikling av hørselshemming. Prenatal infeksjon CMV infeksjon kan føre til en rekke komplikasjoner, blant annet døvhet. CMV infeksjon av fibroblast cellekultur er vist å gi spesifikke brudd på kromosom 1, nært i et locus forbundet med arvelig døvhet. I denne studien har vi kartlagt bruddpunktet cytogenetisk. I videre studier ønsker vi å se om CMV indusert kromosombrudd rammer spesifikke gener. Prosjektet er i samarbeid med Toril Fagerheim, Mona Nystad, og Vigdis Brox.

Molekylær karakterisering av Limb Girdle musklesydrotrofi type 2I (LGMD2I).

Mutasjoner i *FKRP*-genet ble først identifisert i familier med kongenital muskeldystrofi (CMDC1C) (Brockington et al, 2001a), senere viste det seg at mutasjoner i *FKRP*-genet også er årsak LGMD2I, WWS (Walker-Warburg syndrom) og MEB (Muscle-Eye-Brain disease). Dette innebærer at det kliniske spekteret forårsaket av mutasjoner i *FKRP* er stort. Et tilsvarende klinisk spektrum har ikke vært observert for andre muskeldystrofier. For å belyse sentrale molekylærbiologiske aspekter ved LGMD2I ønsker vi å undersøke FKRPs biologiske rolle og funksjon, og samtidig identifisere kandidatgener for andre neuromuskulære sykdommer. Prosjektet er i samarbeide med Marijke van Ghelue og Vigdis Brox, begge UNN.

Utredning av mutasjonsspektrum hos Europeiske mannosidose pasienter.

Alpha-Mannosidosis er karakterisert ved bla. a. mental retardasjon, skjelettforandringer og immunsvikt. Prosjektet har ledet til biokjemisk og genetisk karakterisering av alpha-mannosidosis, herunder kloning og karakterisering av det humane alpha-mannosidase gen (*LAMAN*) samt tilsvarende fra dyremodeller (bovin og felin). Prosjektet har ledet til forståelse av genomisk organisering av human og bovin *LAMAN*. Mutasjonsspekteret for alpha-mannosidosis (Europeiske pasienter) ble etablert i og danner grunnlaget for genetisk testing for denne sykdommen. Genetiske, kliniske og biokjemiske data vil bli lagt inn i en mutasjonsdatabase tilgjengelig for samarbeidpartnere (EU) i nytt prosjekt vedrørende enzym-erstatnings-terapi for denne sykdommen. Genotype/fenotype korrelasjonsstudier og undersøkelse av intracellulær transport og prosessering av mutant lysosomal alpha-mannosidase i samarbeid med partnere i EU prosjekt og lokalt i samarbeid med Dag Malm, Medisinsk avdeling, IKM, og Hilde Monica Stensland, UNN.

Prosjektansvarlig Toril Fagerheim

Isolering av et gen som påvirker utviklingen av dysleksi

5-10 % av barn i skolealder kan være rammet av dysleksi og det er vist de senere årene at det er et betydelig genetisk bidrag i utviklingen av dysleksi .

Vi har gjennom studier av en stor norsk familie hvor dysleksi nedarves dominant gjennom generasjoner, lokalisert det assosierte genet til et lite område på kromosom 2, kalt *DYX3*. *DYX3* området inneholder ca 20 gener og vi har ved en systematisk gjennomgang av disse, lett etter forandringer i genene som kan være en direkte årsak til utviklingen av dysleksi. Til sammen er 15 gener blitt undersøkt uten at det er funnet forandringer som er opplagte sykdomsfremkallende mutasjoner. I tillegg er det gjennomført supplerende undersøkelser i 170 amerikanske familier med dysleksi som viser at det er en betydelig genetisk bidrag fra *DYX3* også i denne befolkningen.

1.5. Ekstern finansiering

Øivind Nilssen.

Innvilget nytt EU prosjekt gjennom Sixth framework programme, "Life Sciences, Genomics and Biotechnology for Health" Prosjekttittel: "Towards the development of an effective enzyme replacement therapy for human alpha-mannosidosis." Øivind Nilssen er partner 8 i prosjektet og gruppeleder for delprosjektet (Wp8b): Mutation database, genetic epidemiology of human alpha-mannosidosis. Prosjektets varighet: Desember 2005-2008.

Totalt innvilget ca. 20.000.000.- NOK fordelt på til sammen 10 partnere. Acronym: HUEMAN

Terje Traavik og Øivind Nilssen.

Prosjektstart, Mars 2003: "Poxviruses in Norway: Biodiversity, characteristics and recombinations between naturally occurring and genetically modified viruses".

Totalt tildelt: 2.2 mill over en 3-årsperiode.

Tildelt 1.850.000.- NOK fra Helse Nord, på vegne av LabForum ved UNN/UiTø

Tildelt 300.000.- NOK fra HelseNords toppforskningsmidler (neuromuskulære sykdommer).

Toril Fagerheim

Tildelt midler i 2003; 2.300.000.- NOK fra *Norges Forskningsråd*, for 3-årig post.doc stilling i forbindelse med forskningsprosjekt på arvelig årsak til dysleksi. Post.doc. perioden avsluttes i Februar, 2006.

1.6.1 Deltakelser i symposier/konferanser - internasjonale og nasjonale.

Øivind Nilssen

ASHG, American Society of Human Genetics, Salt Lake City, Utha, USA, Oct. 2005.

ESGLD, European Study Group of Lysosomal Disorders. Oslo, Sept, 2005

Toril Fagerheim

ESHG, European Society of Human Genetics, Praha, Tsjekkia, Mai, 2005

Konferanse om Dysleksi og dyskalkuli " Legasthenie & Dyskalkulie in Wissenschaft, Schule und Gesellschaft", Berlin, Tyskland, 22. – 25. september, 2005. Internasjonalt symposium.

1.6.2 Deltakelse i internasjonalt forskningssamarbeid

Øivind Nilssen

Alpha-mannosidosis: En av 11 gruppeledere (wp8b) i EU prosjektet: I samarbeid med partnere fra Christian-Albrechts Universitetet i Kiel, Tyskland, Universitetet i Goettingen, Tyskland; Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Lille, Frankrike; HemeBiotech, København, Danmark; Manchester Children's, University Hospital, England; Johannes-Gutenberg Universitetet i Mainz,

Tyskland; Charles Universitetet, Praha, Tsjekkia; Katholieke Universiteit, Leuven, Belgia; Larix, Værløse, Danmark. I tillegg er Dag Malm UNN/Universitetet i Tromsø, partner i prosjektet.

Bo Dreyer og Øivind Nilssen

Usher syndrome type IIA i samarbeide med: Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden; National

Eye Clinic for the Visually Impaired, Hellerup, Denmark og Universitetet i København.

Toril Fagerheim og Øivind Nilssen

Cytomegalovirus induisert hørselstap i samarbeid med University of Idaho, Moscow, ID, USA.

Toril Fagerheim

Identification of genetic factors in developmental dyslexia (Wellcome Trust, NIH, NFR) I samarbeide med: University of Oxford, Wellcome Trust Center for Human Genetics, Center for Human Genetics; University of Nebraska medical center, Omaha, USA; Institute for Behavioral Genetics, University of Colorado, Boulder, USA; Department of Colorado, University of Denver, Colorado, USA.

1.7 Rapportering av forskningsvirksomheten

Vitenskapelige artikler:

Simon C. Weli, **Øivind Nilssen** and Terje Traavik (2005).

Evidence of Complete Avipox Multiplication in a Mammalian Cell Line.

Virus Research. Apr. 109 (1): 39-49.

Abstracts:

Okeke M. I., **Nilssen, Ø.** and Traavik, T. 2005. Poxvirus vectored vaccines: Benefits and Risks. Genøk/UNEP International Bio safety Course on holistic foundations for assessment and regulation of genetic engineering and genetically modified organisms. Science Park and University of Tromsø, Norway, 22 August-2 September 2005.

Malm D, Stensland HM, **Nilssen Ø**, Edvardsen Ø, The Natural Course of alpha-Mannosidosis.ESGLD Oslo Sept, 2005

Rendtorff ND, Zhu M, **Fagerheim T**, Antal T, Jones M, Teslovich TM, Gillanders EM, Barmada M, Teig E, Trent JM, Friderici K, Stephan DA and Tranebjærg T. A novel missense mutation in the gamma-actin 1 gene (ACTG1) is the cause of dominant, late-onset progressive, hearing loss in a large Norwegian family linked to DFNA20/26. Genes, Hearing and Deafness- from Molecular Biology to Clinical Practice, Caserta, Italy, 17-19 mars, 2005

Avhandlinger:

Bo Dreyer disputerte for Dr.Scient. graden den 20 Januar, 2005. Avhandlingens tittel: "Molecular Genetic Aspects of Usher Syndrome type II". Medisinsk genetisk avdeling, IKM Universitetet i Tromsø og Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Elektroniske publikasjoner:

Dag Malm and **Øivind Nilssen** (Invited) (2001, updated Dec.2003 and Dec. 2005).

Alpha-Mannosidosis,

GeneClinicsTM: Clinical Genetic Information Resource (Peer-reviewed database online). Copyright, University of Washington, Seattle. Available at <http://www.genetics.org/profiles>.

Okeke, Malachy; **Nilssen, Øivind**; Traavik, Terje I. Modified vaccinia virus Ankara multiplies in rat IEC-6 cells and limited production of mature virions occurs in other mammalian cell lines. *Journal of*

General Virology, e-pub ahead of print, Nov. 2005.

1.9 Representasjon i Universitetets organer

Øivind Nilssen

- Medlem av fagutvalg tilknyttet GenØk, Norsk Institutt for Genøkologi. MH-bygget Breivika, 9037 Tromsø.
- Medlem av regional faggruppe for FUGE: Strategi for en satsing på funksjonell genomforskning (FUGE) i Nord-Norge (fram til Mars, 2005).
- Medlem av FoU arbeidgruppe oppnevnt av SMS, UNN (repr. IKM).
- Medlem av MedFaks biobankutvalg.

1.10 Representasjon i organer utenom universitetet

Øivind Nilssen

- Leder for LabForum, UNN fram til Mars, 2005
- Fast ”reviewer” for tidsskriftet: **Human Genetics**. Human Genetics, Springer-Verlag New York Inc, 69042 Heidelberg, Germany.

Toril Fagerheim

- International Journal of Audiology

2. UNDERVISNING

Øivind Nilssen

Veileder for Dr.Scient student Bo Dreyer.

Veileder for Dr. Scient student Malacy I. Okeke.

Veileder for Mastergradsstudent Harald Strand.

Undervisning medisinsk genetikk for medisinerstudenter og tannlegestudenter, med-100, stadium I.

Undervisning medisinsk genetikk for medisinsk grunnstudium, med-1102.

Mona Nystad, UNN,

har bidratt med undervisning ved med-100.

Valeria Marton, UNN/ISM

har utført undervisningen ved kursene; med-400 og med-500.