

Prov på framtidens läkemedel vid medicinska riksstämman

De »smarta drogerna», dvs läkemedel som är skraddarsydda för den enskilda patienten och bara påverkar den specifika vävnad behandlingen är riktad mot, kan snart vara verklighet. Bland annat pågår försök med en medicin vid kronisk myeloisk leukemi, vars verkningsmekanism bygger på den nya kunskapen om människans arvsmassa.

– Jag skulle vilja beteckna den som den första genetiska medicinen, förklarade docent Claes Wadelius vid den nyligen avslutade medicinska riksstämman i Göteborg.

Den i stort sett avslutade avläsningen av byggstenarna i människans arvsmassa präglade årets medicinska riksstämma i Göteborg. Men ännu finns inte informationen om hela arvsmassan tillgänglig för alla. Företaget Celera Genomics, som påstår sig har kartlagt 97 procent av människans arvsmassa, kommer först i februari 2001 att offentliggöra resultatet. Resultatet av det offentligt finansierade Hugoprojektet täcker mindre än 90 procent av människans arvsmassa.

Celera Genomics grundare Craig Venter var gästföreläsare på riksstämman. Han berättade bland annat att människans arvsmassa innehåller betydligt färre gener än vad man tidigare trott. Förmodligen rör det sig om högst 30 000–35 000 gener.

Jakten på genetiska variationer

Vid såväl det allmänna mötet som vid andra enskilda symposier under riksstämman framgick det att en av de stora utmaningen nu blir att hitta de genetiska variationerna mellan olika individer. Hela 98 procent av dagens läkemedel är riktade mot proteiner i kroppen, de flesta i form av membranreceptorer och olika enzym. Förmodligen gömmer dessa variabla positioner i arvsmassan generna som kodar för ett stort antal av de sjukdomsframkallande proteinerna.

Uppskattningsvis finns det omkring 10 miljoner variabla positioner i människans arvsmassa. En tiondel av dessa kommer att vara kända 2001, och efter ytterligare 4–5 år kommer enligt många

forskare samtliga av de vanligaste variationerna bland världens människor att vara kartlagda. Men det finns ännu inget färdigutvecklat läkemedel som tagits fram enbart med hjälp av kunskapen om genomet och de genetiska variationerna.

Det pågår dock kliniska försök. Docent Claes Wadelius, institutionen för genetik och patologi vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala, berättade på ett av stämmans symposier om en studie med en medicin mot kronisk myeloisk leukemi, en medicin som Wadelius själv betecknade som den första »genetiska medicinen».

Leukemin orsakas av den s k Philadelphia-kromosomen. Den uppkommer genom en omkastning av genetiskt material från kromosom 2 och 9. Philadelphia-kromosomen kodar för det fusionsprotein som ger den onkoga signalen vid kronisk myeloisk leukemi.

Kliniskt svar hos samtliga

Under två år har läkemedelsföretaget Novartis provat medlet, som i stort sett fungerar som många andra läkemedel, dvs betår av en blockerande molekyl. Skillnaden är att detta medel helt bygger på kunskapen om Philadelphia-kromosomen, och är på det sättet den första farmakologiska tillämpningen av kunskapen om människans arvsmassa, uppgav Claes Wadelius.

– Medlet blockerar kromosomens möjlighet att uttrycka fusionsproteinet, och det har prövats på patienter som inte svarat på traditionella mediciner.

– Det har gett ett kliniskt svar hos nästan samtliga patienter. Vissa av svaren har varit så bra att man överhuvudtaget inte kunnat påvisa några kvarvarande proteiner med onkogen aktivitet efter medicineringen. De biverkningar som noterats är sådana som kan betecknas som typiska för cancermediciner, berättade Claes Wadelius.

För läkemedelsindustrin är farmakogenetiken högprioriterad. Orsakerna är flera. 90 procent av alla substanser klarar inte hela utvecklingsfasen till färdiga läkemedel, trots stora investeringar i tid och pengar. Och även om de gör det finns det alltid stora grupper som inte svarar på läkemedlet, och andra som drabbas av ibland svåra biverkningar. Dessutom uppgår kostnaderna för att ta fram ett enda traditionellt läkemedel

ofta till mångmiljardbelopp. Det som för tio år sedan var en utopi – farmakogenetik – har därför blivit högtintressant för industrin.

Idag finns de nödvändiga djurmodellerna för att ta fram modellsjukdomar, musens arvsmassa är stort sett helt kartlagd och kartläggningen av rättans arvsmassa har kommit mycket långt. Dessutom finns bra bioinformatiska verktyg för att sätta samman den oerhörda mängd av information som löpande blir tillgänglig genom egen forskning i kombination med befintlig information som inhämtas från olika externa databaser.

Men det är den kliniska forskningen och ett bra kliniskt material som fortfarande är den avgörande förutsättningen. Maria Anvret är professor i neurogenetik vid Karolinska institutet och är dessutom knuten till AstraZeneka.

– I det kliniska materialet kan vi identifiera variationer i arvsmassan, och förhoppningsvis sådana som orsakar sjukdom. För att bekräfta att fynden spelar roll för en sjukdom används bland annat djurmodeller, och ytterligare kliniskt material med skiftande etnisk tillhörighet. Genetiska variationer skiftar något mellan olika folkgrupper och vi är ju inriktade på läkemedel som ska fungera på patienter i hela världen. Vi söker på alla nivåer, såväl i DNAt som i RNAt och på proteinnivå, berättade Maria Anvret vid den medicinska riksstämman.

Maria Anvrets forskning är inriktad på bland annat multipel skleros, MS. Endast cirka 10 procent av sjukdomsgenerna bakom MS har lokaliserats till en specifik grupp gener i arvsmassan, det s k HLA-locuset. Målsättningen just nu är att söka efter de gener som finns utanför denna grupp, och som bidrar till att utveckla sjukdomen och som förmodligen också ligger bakom att patienter drabbas olika av sjukdomen. Maria Anvret tror även att ökad kunskap om sjukdomsgenerna bakom MS kan bidra till att öka förståelsen och behandlingsmöjligheterna av vissa andra automimmuna sjukdomstillstånd eftersom det finns likheter mellan flera av dessa på DNA-nivå.

Utvecklingen inom gentekniken och farmakogenetiken väntas accelerera kraftigt den närmaste tiden, parallellt med den lika accelererande kunskapsmassan rörande grundmaterialet: arvs-

För blygsam för att kräva bra lön?

Unik service ger läkare råg i ryggen

De flesta läkare som ska förhandla om sin lön tycker att det är olustigt att tala gott om sig själva och ställa tillräckligt höga krav. Det menar läkaren Hampus Eklöf, som är en av dem som ligger bakom förhandlingsmottagningen vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

– Förhandlingsmottagningens uppgift är att såväl peppa den enskilda läkaren inför en förhandling, som att bistå med information om gällande avtal, löneläget vid den aktuella kliniken etc, säger Hampus Eklöf.

När det under 1990-talets andra hälft bestämdes att en stor grupp underläkare på ST-nivå i fortsättningen skulle sköta sina egna löneförhandlingar väcktes farhågor i det egna kollektivet. Sveriges yngre läkares förening (Sylf) i Uppsala upplevde att det fanns en stor risk med detta, eftersom underläkarna i stort sett saknade löneförhandlingsvana samtidigt som minimilönen försvann. Hampus Eklöf på enheten för radiologi vid Akademiska sjukhuset var då orförande i Sylfs lokalavdelning.

– Vi misstänkte att vi kunde hamna i kläm ordentligt och ville förbereda oss. Därför startade vi förhandlingsutbildningar och erbjöd förhandlingsövningar för alla underläkare. Dessutom startade vi våren 1997 förhandlingsmottagningen, där jag och två kolleger ingick som en resurs för underläkare som stod inför en löneförhandling, säger Hampus Eklöf.

Efter ett år utvärderades mottagningens verksamhet. Resultatet var mycket positivt, så positivt att den utvecklades ytterligare till att även innefatta specialistutbildade läkare.

Hampus Eklöf arbetar själv inte läng-

re på förhandlingsmottagningen. Nu har andra tagit över denna, såvitt Sylf centralt känner till, för Sverige unika service. Idag är tre personer engagerade i mottagningen; två som är inriktade på specialistutbildade läkare och en som hjälper underläkare.

Från 1997 och fram tills idag har omkring 180 läkare besökt mottagningen. »Mottagning» betyder i praktiken oftast om att man bjuder hem läkaren som söker hjälp för att under cirka en timma gå igenom avtal, hur löneläget ser ut på den klinik där läkaren sökt en tjänst, hur det ser ut på motsvarande kliniker på andra håll, den enskildes meriter och mycket annat.

Majoriteten bland dem som besöker förhandlingsmottagningen är läkare som söker en tjänst vid Akademiska sjukhuset eller Enköpings lasarett. Det händer också att läkare inom primärvården tar hjälp av mottagningens kompetens.

Aldrig löneförhandlat

Rose-Marie Amini på enheten för patologi vid Akademiska sjukhuset har arbetat på mottagningen i cirka två år. Hennes målgrupp är underläkare.

– De flesta som jag träffar har aldrig suttit i en löneförhandling tidigare, samtidigt som de kanske ska gå in i ett ST-block på fem år utan automatisk uppflyttning lönemässigt. De behöver stöd och råd, och inte minst peppas inför förhandlingen, säger Rose-Marie Amini.

– Många tänker att »inte ska väl jag kräva så mycket?» och liknande. Till och med de med tunga meriter, exempelvis disputerade läkare, kan ha svårt att ställa krav på en bra lön.

Rose-Marie Amini kan få omkring två, tre samtal per vecka från läkare som vill ha hjälp. Det bästa är dock att träffas, menar hon.

Rose-Marie Amini tar på förhand fram statistik och annan information med hjälp av bland annat läkarförening-

gens kansli. Ibland förväntas den som vill ha hjälp att själv ta fram vissa faktauppgifter som underlag vid samtalet.

Själva mottagningen måste av tidskäl förläggas utanför ordinarie arbetstid, och de som arbetar med detta får bara ersättning för facklig tid.

– Men jag tycker det är angeläget att driva på löneutvecklingen. Det är de unga läkarna som kan driva på utvecklingen för hela läkarkollektivet, det är specialisterna som idag svarar för »proppen» i löneutvecklingen, säger Rose-Marie Amini.

Känsla för lokala villkor

Överläkare Jan Thorelius, enheten för thoraxkirurgi vid Akademiska sjukhuset, tillhör förmodligen inte de specialister som upplever sig själva som en »propp» i löneutvecklingen. Han är liksom Rose-Marie Amini engagerad i förhandlingsmottagningen, men med inriktning på specialistutbildade läkare.

– Det handlar mycket om att ha en känsla för vad som gäller på det lokala sjukhuset, och det är också framför allt de som söker en tjänst och som kommer från något annat sjukhus som behöver vår hjälp. Då finns det nästan alltid saker som vi kan bidra med. Vi har insikt i vilken situation motparten, arbetsgivaren, sitter och kan därför bidra till att den enskilde läkaren inte ger sig för lätt, säger Jan Thorelius.

– Men det är ju inte bara en fråga om lönen, även arbetstid, frågor kring budgetar för läkare som ska ansvara för en egen verksamhet och liknande är också viktiga aspekter i en förhandling.

Jan Thorelius instämmer i Rose-Marie Aminis bild av att många läkare är mycket okunniga om vilka möjligheter man har som enskild läkare vid en löneförhandling, vilka argument som är gångbara och ofta även vad medellönen för just deras grupp ligger på.

Peter Örn

massans uppbyggnad. Under år 2000 kommer ett 50-tal organismers arvs-massa att vara kartlagda, och redan vid utgången av år 2001 väntas det motsvarande gälla för 150 organismer. Är det en utveckling som har ett brett stöd i samhället?

Filosofen och etikern Nils Uddenberg berättade vid riksstämmans allmänna möte att det, enligt en intervjustudie han

själv ansvarat för, bland allmänheten finns två dominerande invändningar mot den här utvecklingen. 1: Är det rätt att manipulera naturens ordning?, och 2: Genteknik är ett maktinstrument som inte tjänar den enskilde individen, utan de ekonomiska intressena liksom enskilda forskares karriärer.

– Jag tror inte att det i första hand handlar om att öka kunskapen bland all-

mänheten, utan om att skapa ett förtroende för tekniken. I det ögonblick vanliga människor ser att tekniken faktiskt hjälper en släkting eller en vän ökar genast tilltron. Men vi måste fundera över hur gentekniken ska användas. Det går inte att ta ställning för eller emot tekniken som sådan, men däremot till de olika tillämpningarna, sade Nils Uddenberg.

Peter Örn