

Transkriptionsfaktorer – måltavlor för nya läkemedel

■ Man vet sedan tidigare att ett flertal psykiatriska tillstånd som depression och ätstörningar och vissa former av missbruk till stor del orsakas av ärftliga faktorer. Kunskapen om dessa bakomliggande faktorer är idag mycket ofullständig. Man har dock klarlagt att vissa neurotransmittorer, som t ex serotonin, är inblandade i dessa sjukdomstillstånd. Många patienter med psykiska sjukdomar har en personlighetsprofil som delvis ligger bakom deras risk att drabbas av psykisk sjukdom.

Transkriptionsfaktorfamiljen AP-2 är en proteinfamilj som har till uppgift att reglera andra geners uttryck och som är viktig för utvecklingen av specifika områden i hjärnan. I avhandlingen studeras AP-2 i relation till psykiatriska tillstånd och personlighet, och genetiska associationsstudier presenteras där den mest frekventa isoformen i hjärnstammen, AP-2 β , kunnat kopplas till specifika personlighetsdrag hos friska volontärer och även till patienter med hetsätningssjukdom.

Samma isoform har också kopplats till aktiviteten av enzymet monoamin-

oxidas, MAO, i blodplättar hos både män och kvinnor.

Vad som sker under den initiala perioden innan man uppnår terapeutisk effekt av antidepressiva läkemedel är idag oklart. Man spekulerar i att det initialt sker en upp- eller nedreglering av en rad olika system i det centrala nervsystemet. Detta torde ske genom aktivering och inaktivering av transkriptionsfaktorer, som t ex AP-2. Ett resonemang som den senaste tiden blivit allt mer uppmärksammat, inte minst av läkemedelsindustrin, är att man skulle kunna använda transkriptionsfaktorer som måltavlor för nya läkemedel.

I avhandlingen visas att AP-2 är inblandad i verkningsmekanismen för antidepressiva läkemedel. Råttor som behandlats med antidepressiva läkemedel visade högst påtagliga skillnader i jämförelse med kontroldjuret när det gäller nivåer av AP-2 i hjärnan.

Vidare presenteras en studie som påvisar korrelationer mellan nivåer av både AP-2 α och AP-2 β i hjärnstammen hos råttor och omsättning av monoaminer i främshjärnan, t ex visade det sig att

AP-2 β -nivåer korrelerade med serotoninomsättning i frontala kortex.

Genom att studera transkriptionsfaktorer, som AP-2, och deras reglerande funktion i t ex serotoninsystemet, kan man få kunskap som sedan kan ligga till grund för utveckling av nya läkemedel mot psykiska sjukdomar. Kunskap av denna typ kan i framtiden leda till genombrott inom läkemedelsforskningen ifråga om identifiering av nya måltavlor för antidepressiva läkemedel. Om man lyckas med detta kan förhoppningsvis patienter med psykiska sjukdomar på sikt uppnå en snabbare effekt av läkemedel än vad som är möjligt idag och med en bättre biverkningsprofil.

Mattias Damberg

mattias.damberg@neuro.uu.se

Avhandling: Damberg Mattias. Transcription factor AP-2 in relation to serotonergic functions in the central nervous system.

Institutionen för neurovetenskap,

Uppsala universitet 2002.

ISSN 0282-7476 ;1170, ISBN 91-554-5366-X

Synergieffekter av statin och fibrat vid diabetesdyslipidemi

■ Kombinerad hyperlipidemi är ett starkt aterogent tillstånd som karakteriserar typ 2-diabetes och som sannolikt i hög grad medverkar till den kraftiga

överdödlighet i hjärt-kärlsjukdom som utmärker detta tillstånd. En förbättrad metabol kontroll bidrar endast partiellt till att normalisera lipidrubningen.

Såväl statiner som fibrater i monoterapi kan minska kardiovaskulär överdödlighet hos diabetiker, men dessa substanser påverkar olika aspekter av lipoproteinmetabolismen. En logisk kombination vore därför statin + fibrat, men myopati-rabdomyolys (i vissa fall med dödlig utgång) har gjort att kombinationen används i begränsad utsträckning, trots att dessa biverkningar framför allt rapporterats med gemfibrozil + lovastatin/cerivastatin.

I denna studie omfattande 120 patienter med typ 2-diabetes och kombinerad hyperlipidemi, men utan känd koronar hjärtsjukdom, studerades effekten av atorvastatin (20 mg/d), fenofibrat (200 mg/d) eller kombinationen av de båda. Patienterna följdes i 24 veckor med oförändrat HbA_{1c}, och ingen av de 120 bortföll på grund av biverkningar.

Kombinationsbehandlingen minskade totalcholesterol med 37 procent, LDL med 46 procent och triglycerider med 50 procent, samt ökade HDL med 22 pro-

cent. Dessa effekter var signifikant bättre än med någon av monoterapierna. Kombinationen medförde att 97,5 procent uppnådde målvärdet LDL <100 mg/dl, 100 procent nådde målvärdet triglycerider <200 mg/dl, och 60 procent nådde målvärdet HDL >45 mg/dl. Dessa effekter var signifikant bättre än någon av monoterapierna.

Sammanfattningsvis är kombinationen atorvastatin-fenofibrat säker, effektiv och reducerar lipidnivåerna signifikant mer än något av läkemedlen i monoterapi hos patienter med typ 2-diabetes och kombinerad hyperlipidemi.

Åke Sjöholm

ake.sjoholm@sos.sll.se

Athyros VG, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia.

Diabetes Care 2002;25(7):1198-202

Referat till Nya rön skall innehålla

- Kort titel som speglar huvudbudskapet
 - Bakgrund till varför studien gjordes
 - Något om materialets sammansättning
- Huvudresultat och författarnas konklusion
 - Tillämpning på svenska förhållanden
 - Fullständig referens för artikeln
- Din adress, fax och e-postadress samt telefonnummer
- Tillstånd att publicera referatet på vår hemsida, VIKTIGT!
- Referat får innehålla högst 250 ord

Skicka referatet med e-post som ett vidhängande Word-dokument till nya.ron@lakartidningen.se

Välkommen med Ditt bidrag