

Kartläggning av koagulationsgen kan möjliggöra bättre blodproppsbehandling och metoder för råttbekämpning

■ Det är nu lite över 60 år sedan dansken Henrik Dam och amerikanen Edward Doisy tilldelades Nobelpriset för sin upptäckt och kemiska karakterisering av ett fettlösligt vitamin [1]. Ursprunget till upptäckterna var en serie studier kring metabolismen av kolesterol vid universitetet i Köpenhamn i slutet av 1920-talet. Då brist på vitaminet befunns leda till blödningar på grund av en störning i blodkoaguleringen döptes detta till vitamin K. Detta med anledning av att k är den första bokstaven i ordet koagulering (på de skandinaviska och tyska språken).

Några år innan Dam och Doisy fick sitt Nobelpris hade en amerikansk kemist, Karl Link, lyckats identifiera en svampprodukt. Links studier föranledes av att ett stort antal kor i norra USA blött till döds efter att ha ätit mögeldrabbat djurfoder. Link valde att kalla substansen för warfarin efter The Wisconsin Alumni Research Foundation, den stiftelse till vilken han skänkt patenträttigheterna. Warfarin skulle senare visa sig fungera som antagonist till just vitamin K.

Idag vet man att brist på vitamin K förhindrar blodets koagulering genom att karboxyleringen av glutamatenheter i flera blodkoagulerande proteiner hämmas. Denna karboxyleringsreaktion katalyseras vanligen av ett vitamin K-beroende karboxylas, som använder syre och en reducerad form av vitamin K för att addera en enhet koldioxid till glutamat, varvid γ -karboxylglutamat bildas. Denna modifiering gör att kalcium kan binda

till koaguleringsfaktorerna, som i sin tur interagerar med membranytan i trombocyterna så att blodet leveras. Den andra reaktionsprodukten som bildas vid karboxyleringen är vitamin K 2,3-epoxid, som sedan, med hjälp av enzymet vitamin K-epoxidreduktas (VKOR), återförenas med den reducerade vitamin K-molekylen.

Det är VKOR som warfarin är riktat mot. I höga doser orsakar warfarin blödningar, en egenskap som bland annat utnyttjas för framställning av råttgift. Tillsetter man warfarin i rätt dos, däremot, förhindrar det effektivt blodets koagulering. Detta gör warfarin till ett utomordentligt preparat för människor, mot blodproppar i exempelvis lungorna, hjärtat och hjärnan. Få läkemedel har dock ett så pass snävt terapeutiskt dosintervall som warfarin, vilket ibland kan vara ett problem.

Den gen som kodar för det vitamin K-beroende karboxylaset klonades och karakteriserades redan i början av 1990-talet [3]. Genen för VKOR, däremot, har man inte lyckats klona förrän alldeles nyligen. I två artiklar i samma nummer av Nature beskriver de två forskarlagen två olika tillvägagångssätt som ledde fram till kloningen av VKOR [4, 5]. Kloningsstrategierna beskrivs i detalj i de två artiklarna och kommenteras i en nyhetsartikel [2, 4, 5].

Redan tidigare har man kartlagt råttrespektive musvarianten av VKOR [6]. I råttan är VKOR lokaliserad till kromosom 1 och i musen till kromosom 7. Man vet också att mutationer i kromosom 16 hos människan leder till defekter hos flera vitamin K-beroende koaguleringsfaktorer och nedsatt VKOR-aktivitet [7]. Med hjälp av dessa kunskaper kunde Rost och Li och deras respektive medarbetare klona den humana VKOR-genen [4, 5].

Båda forskarlagen lokaliserade VKOR till kromosom 16 i humangenomet. Rost och medarbetare lyckades, genom att studera warfarinresistenta patienter, visa att VKOR kodar för ett litet transmembrant protein i det endoplasmatiska retiklet [4]. Li och medarbetare, å andra sidan, använde sig av en teknik som kallas »RNA interference« (RNAi). Med hjälp av denna kunde de visa att en hämning av VKOR leder till en nedgång i VKOR-aktiviteten [5].

Dessa upptäckter kan bli användbara vid vidare studier av VKOR och de reaktio-



ner som är involverade i blodkoagulering och resistens mot warfarin. I och med detta kan nya och bättre vitamin K-antagonister komma att utvecklas, både för behandling av blodproppar och för bekämpning av råttor. Detta kan hjälpa till att lösa de problem som ibland uppstår på grund av warfarinets snäva dosintervall. De nya kunskaperna om VKOR kan även leda till utveckling av nya strategier för behandling av läkemedelsresistenta patienter. På sikt kan detta möjligen även komma att inkludera terapeutiska gentekniker.

Ulrika Kahl

ulrika.kahl@meh.ki.se

1. <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1943>

2. Sadler JE. *Medicine: K is for koagulation.* Nature 2004;427(6974):493-4.

3. Wu SM, et al. *Cloning and expression of the cDNA for human gamma-glutamyl carboxylase.* Science 1991;254(5038):1634-6.

4. Rost S, et al. *Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2.* Nature 2004;427(6974):537-41.

5. Li T, et al. *Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase.* Nature 2004;427(6974):541-4.

6. Kohn MH, et al. *A gene-anchored map position of the rat warfarin-resistance locus, R_w, and its orthologs in mice and humans.* Blood 2000;96(5):1996-8.

7. Fregin A, et al. *Homozygosity mapping of a second gene locus for hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factors to the centromeric region of chromosome 16.* Blood 2002;100(9):3229-32.

Referat till Nya rön skall innehålla

- Kort titel som speglar huvudbudskapet
- Bakgrund till varför studien gjordes
- Något om materialets sammansättning
- Resultat och författarnas konklusion
- Tillämpning på svenska förhållanden
- Fullständig referens för artikeln
- Referat får innehålla högst 250 ord

• Ditt namn, din adress, e-postadress och telefonnummer skall avsluta referatet

• Bifoga tillstånd att publicera referatet på vår hemsida, VIKTIGT!

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