

# Felveckat protein tros vara första steget mot ALS

**AUTOREFERAT.** Proteiners strukturella dynamik är en förutsättning för deras biologiska funktion men kan också vara orsak till dysfunktion och sjukdomstillstånd. Den dominerande hypotesen säger att amyotrofisk lateralskleros (ALS), i likhet med flera andra neurodegenerativa sjukdomar, kan beskrivas som en felvecknings sjukdom där de kroppsegna proteinerna undergår en strukturell förändring och bildar cytotoxiska oligomerer eller större aggregat. En nyckelfråga har länge varit vad som utgör det första molekylära steget mot aggregering: Varför och hur aggregerar till synes normala proteiner?

Vårt forskarlag har visat att Cu/Zn-superoxiddismutas (SOD1, kopplat till en form av familjär ALS) undergår en tillfällig strukturomvandling som gör att proteinet kan bilda icke-nativa oligome-

»En nyckelfråga har länge varit vad om utgör det första molekylära steget ... Varför och hur aggregerar till synes normala proteiner?«

rer. I provrörsförsök växlar SOD1 spontant mellan sin nativa struktur och en felveckad form, som har en population på 1 procent och en medellivslängd på 1 millisekund. Det felveckade proteinet exponerar hydrofoba aminosyror, som bildar gränssytan i icke-nativa oligomerer.

En serie SOD1-mutanter som kopplats till familjär ALS undersöktes med magnetresonansspektroskopi för att karakterisera strukturomvandlingens dynamik och det felveckade proteinets struktur. Resultaten visar att ALS-mu-

tanterna har en något förhöjt population av den felveckade formen, vars struktur är mer störd och uppenbarligen mer aggregeringsbenägen än vildtypen. Dessutom är energibarriären mellan de nativa och de felveckade tillstånden lägre för mutanterna, vilket gör att de växlar struktur mer frekvent.

**Studien resulterar** i hypotesen att det felveckade proteinet är utgångspunkten för oligomerisering och aggregering av SOD1 samt att den dynamiska omvandlingen utgör det första steget i en molekylär process som kan orsaka ALS.

**Mikael Akke**

professor, Biofysikalisk kemi, Lunds universitet

Teilum K, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:18273-8. doi:10.1073/pnas.0907387106

## Dementa överbehandlas ofta i livets slutskede

En amerikansk studie presenterad i tidskriften New England Journal of Medicine (NEJM) visar att patienter med svår demens ofta genomgår intensiv medicinsk behandling i livets slutskede trots att vården i stället borde vara mer palliativt inriktad. Studien omfattar 323 individer med svår demens (advanced dementia) från 22 olika äldreboenden i Bostonregionen.

Samtliga deltagare hade långt framskriden demenssjukdom; många kunde inte känna igen familjemedlemmar och kunde bara yttra ett fåtal ord. Deltagarna följdes under 18 månader, och under den perioden avled 177, vilket motsvarar 55 procent av deltagarna. Vanliga komplikationer som ofta ledde till döden var lunginflammation, som drabbade 41 procent av samtliga deltagare under de 18 månader de följdes. Annan feber vid sidan av pneumoni drabbade 53 procent, medan så många som 86 procent hade problem med att äta.

**Man kan** på basis av materialet således konstatera att svår demens är en sjukdom med mycket hög mortalitet; mer än hälften av deltagarna avled under 18-månadersperioden. Men trots den höga mortaliteten visade det sig att 41 procent av dem som avled hade genomgått någon typ av medicinsk intervention under de tre sista månaderna i livet, tex blivit inlagd på eller förd till sjukhus för bedömning, sondmatats eller givits in-

travenös behandling med näring eller farmaka. I många fall kan man på goda grunder ifrågasätta om dessa medicinska interventioner verkligen varit motiverade, konstaterar författarna.

En intressant aspekt i detta sammanhang är att inställningen hos anhöriga till den drabbade spelade in. Författarna noterade nämligen att om anhöriga var införstådda med att svår demens har dålig prognos var det mindre sannolikt att patienterna genomgick omfattande medicinska interventioner under de tre månader som föregick döden.

**Författarna konstaterar** sammantaget att svår demens är en sjukdom som många avlider i och att man därför bör inrikta vården på palliativa insatser. Man bör i möjligaste mån undvika att utsätta patienten för behandlingsmoment som är påfrestande. Ett sådant synsätt är väletablerat inom tex onkologin. Men trots att flera studier visat att långt framskriden demens ofta leder till döden är många inom vården inte medvetna om detta, skriver författarna och konstaterar att synen på patienter med demens och palliation ofta skiljer sig från synen på patienter med långt framskriden cancer och palliation.

**Den amerikanske** geriatrikern Greg A Sachs konstaterar i en kommentar till artikeln, även den publicerad i NEJM, att vården av svårt dementa patienter i



Patienter med svår demens borde få palliativ vård vid livets slut i stället för att utsättas för påfrestande medicinska interventioner.

Foto: SPL/IBL

livets slutskede inte har förändrats nämnvärt på flera decennier. Sachs delar författarnas inställning och vill se ett ökat fokus på palliativa insatser och ökat hänsynstagande till att dessa människor inte bör genomgå medicinska behandlingar som är påfrestande för dem. Ökad kunskap är a och o. Att upptäcka att någon som inte kan uttrycka sig har ont är tex mycket svårt. Om patienten fixerar kroppen i en märklig ställning kan det vara ett tecken på smärta. Andra tecken är att titta noga efter svullna leder. Det gäller således för läkare och annan sjukvårdspersonal att vara medvetna om dels den dåliga prognosen vid demens, dels tecken på att en människa som inte kan uttrycka sig lider av smärta, konstaterar Sachs.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

N Engl J Med. 2009;361:1529-38.

# Allmänläkare kan göra mer för barn som far illa

Allmänläkare i Sverige träffar många barn på mottagningen och står för större delen av läkarinsatserna inom barnhälsovården, men det finns tyvärr förhållandevis lite forskning om barn och barnhälsa inom allmänmedicinen. Det gäller såväl nationellt som internationellt.

Därför är Kirsten Lykkes avhandling i ämnet välkommen. Lykke är allmänpraktiker på Nordsjälland och forskare vid Köpenhamns universitet. Hon har mångårig erfarenhet av barnhälsovård från sin egen praktik men också från arbete i nationella danska grupper om barnhälsa. Huvudsyftet med avhandlingen var att undersöka allmänläkarens sätt/förmåga att uppmärksamma barn som på ett eller annat sätt far illa eller är försummade. Internationell litteratur ger vid handen att allmänläkaren möter många barn med psykosociala problem men att dessa problem ganska sällan uppmärksammas.

**Lykke visar** att det finns ett motstånd hos både föräldrar och läkare att beröra denna typ av problem och försöker klargöra varför det är så genom att undersöka vad som händer i konsultationen mellan doktor, barn och förälder, den så kallade triadiska konsultationen. Hennes undersökningspopulation är 28 danska allmänpraktiker. Forskningsmetoden är kvalitativ med fokusgruppsintervjuer, enskilda intervjuer och deltagande observation. Under intervjuerna samlade hon in material till 95 fallbeskriv-

## ... den tillför väsentlig kunskap om konsultationen med barn och föräldrar.

ningar, som blev det viktigaste empiriska underlaget i undersökningen.

Avhandlingen består av en sammanfattning och tre artiklar. I sammanfattningen visar Lykke att hon dels är väl förtrogen med forskningsfältet, dels på ett relevant sätt kan väva in en teoretiker som Donald A Schön och hans »reflection-in-action« för att belysa och fördjupa sina forskningsfrågor. I ett fint samspel mellan teori och empiri låter hon bilden av doktorn som traditionell expert respektive reflekterande praktiker växa fram. Hon visar också vilken betydelse de olika arbetssätten har för hur psykosociala problem kan tacklas.

I den första artikeln beskriver hon hur läkaren blir uppmärksam på att något inte är normalt och klargör vad som ligger till grund för uppfattningen om normalitet. Den andra artikeln beskriver hur allmänpraktikern arbetar i den triadiska konsultationen, vilka strategier som används och något om deras möjligheter och begränsningar. Hon berör också de överordnade normerna för bedömningarna och inte minst förtroendets och etikens betydelse. Barnets bästa ställt mot familjens autonomi kan vara ett svårt avvägande, som sällan har något självklart svar.

I den tredje artikeln renodlar Lykke

en aspekt av läkarens möte med barn och föräldrar i konsultationen. Hon visar på styrkan i den patientorienterade arbetsmetoden och framhåller den tolkande dialogen som ett viktigt arbetsredskap. Här visar hon med konkreta exempel på kontrasten mellan den mer traditionella, läkarcentrerade medicinska praktiken och det reflekterande arbetssättet i Schöns anda.

**Sammanfattningsvis** är detta en avhandling där metoderna är ändamålsenliga med hänsyn till syftet. Kombinationen av intervjuer och deltagande observation stärker den interna validiteten och ger bra exempel på hur man kan utveckla god forskning inom allmänmedicinen. Därmed inte sagt att avhandlingen är invändningsfri. Här finns begränsningar, men huvudintrycket är att den tillför väsentlig kunskap om konsultationen med barn och föräldrar. Genom sin sammanvägning av teori och empiri och inte minst genom att påvisa etikens och förtroendets fundamentala betydelse för en lyckad konsultation ger den kunskap som är direkt användbar i allmänläkarens och kanske pediatrikerens vardag.

**Christer Petersson**

med dr, distriktsläkare,  
FoU-centrum Kronoberg, Växjö

Avhandling. Lykke K. The child consultation in general practice – getting insights into the child's well-being. Köpenhamn: Universitetet; 2009.

## Ny genetisk riskfaktor för schizofreni

Att hereditet är en viktig riskfaktor för schizofreni är välkänt. I Nature Genetics presenteras ett område i genomet som påverkar risken för sjukdomen och som tidigare inte haft känd koppling till schizofreni.

**Författarna**, som kommer från ett flertal olika centra i både USA och Europa, har studerat två kohorter som totalt omfattar 4 551 individer med schizofreni och 6 391 friska kontroller. De har identifierat en så kallad copy number-variant (CNV) på kromosom 16 som tycks öka risken för schizofreni. Copy number-varianten utgörs av områden i genomet som finns i flera på varandra följande kopior. I det aktuella fallet tycks risken för schizofreni öka avsevärt om man har en extra kopia (sk mikroduplica-

tion) jämfört med vad som är normalt. Den aktuella genetiska varianten var nämligen i storleksordningen fjorton gånger vanligare hos schizofrena än hos individer med den normala varianten.

**Av samtliga individer** med schizofreni i materialet var 0,46 procent bärare av mikroduplicationen, vilket ska jämföras med att 0,03 procent av kontrollerna bar på den. Den aktuella genetiska varianten är dock ovanlig, ca 1 på 3 000 individer är bärare av den.

Det aktuella området på kromosom 16 benämns 16p11.2. Intressant i sammanhanget är att det tidigare kopplats till autism i en studie från 2007. Då visade det sig att en kopia för lite tycks vara korrelerat med ökad risk för autism. Vilken biologisk roll området spelar är

dock inte känt. Kunskapen om genetik bakom schizofreni växer snabbt. Tidigare i år presenterades en omfattande studie i Nature (se Läkartidningen nr 36/2009) med stöd för att den genetiska bakgrunden till schizofreni och bipolär sjukdom kan vara gemensam. Ett intressant fynd i den studien var att det tycks finnas många gener som påverkar risken för schizofreni men att dessa gener vardera ger en ganska blygsam riskökning. Värt att notera är också att flera andra CNV också har kopplats till ökad schizofrenirisk, däribland områden på kromosomerna 1, 15 och 22.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

Nat Genet. doi:10.1038/ng.474