

Riskgen för lungcancer bland icke-rökare

Lungcancer är som bekant ovanlig bland icke-rökare. Nu har en grupp forskare från ett flertal länder identifierat en gen som tycks påverka risken för lungcancer hos just icke-rökare. Rönen presenteras i *Lancet Oncology*.

Studien bygger på 754 individer som aldrig rökt (definierat som att de under sin livstid rökt mindre än 100 cigaretter) och som drabbats av lungcancer. Man har även analyserat en kontrollgrupp med icke-rökare som inte drabbats av lungcancer och som matchar de cancerdrabbade avseende bl a kön, ålder och etnisk bakgrund. Hos samtliga individer har man tittat på drygt 330 000 enbaspolymorfier (SNP) i genomet. Två SNP, belägna på kromosom 13, visade sig vara kopplade till ökad risk för lungcancer hos icke-rökare.

Forskarna har replikerat rönen i ytterligare två material med totalt 253 respektive 735 individer. Enbaspolymorfier i fråga har kopplats till påverkat uttryck av genen GPC5 (glypikan 5) belägen på kromosom 13. När forskarna sedan tittade på uttrycket av GPC5 i tumörceller noterades att detta var i storleksordningen hälften så högt i cancerdrabbad lungvävnad som i normal lungvävnad. Författarna tror att ca 10 procent av alla fall av lungcancer hos icke-rökare beror på mutationer som påverkar GPC5. Genom vilken mekanism sänkt uttryck av GPC5 påverkar risken för lungcancer hos icke-rökare är ännu inte helt klarlagt.

Flera studier har presenterats kring gener som ökar risken för lungcancer. Dessa har dock omfattat rökare. Ett exempel är tidskriften *Nature Genetics*, som under 2008 i ett och samma nummer presenterade tre olika studier i vilka det visades att ett område på kromosom 15 kan kopplas till ökad risk för lungcancer hos rökare (se *Läkartidningen* nr 21/2008, sidan 1566). Den aktuella studien är den hittills största genetiska undersökningen som gjorts avseende lungcancer hos icke-rökare.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Yafei L, et al. *Lancet Oncol*.
doi: 10.1016/S1470-2045(10)70042-5

Samma mekanismer bakom hetsätande och drogberoende

De mekanismer som ligger bakom hetsätande och sug efter socker och fett är desamma som vid missbruk av droger. Så kan man sammanfatta en studie i tidskriften *Nature Neuroscience* som lär väcka mycket uppmärksamhet.

Författarna har tittat på råttor och gjort ett flertal försök. Bland annat har dessa delats upp i tre grupper. En grupp gavs en normalt balanserad diet. En annan grupp gavs vid sidan av normal kost under en timme per dag även tillgång till vad som måste betraktas som skräpmat. Därtill fanns en tredje grupp med normal kost men samtidigt obegränsad tillgång till skräpmat dygnet runt. Skräpmat utgjordes av komponenter de flesta kan relatera till: däribland chokladkakor, ostkaka, bacon och feta korvar.

Föga förvånande valde gruppen med obegränsad tillgång till skräpmat helt bort annan nyttig kost och fokuserade uteslutande på onyttigheterna. Djuren vräkte i sig maten okontrollerat, kaloriintaget var ungefär dubbelt så högt som i gruppen som åt normal kost. De steg snabbt i vikt. När författarna tittade på djurens hjärnor noterades att uttrycket av dopamin-2-receptorer i striatum reglerats ned hos djuren som åt fet mat – ett liknande mönster har visats hos människor med drogmissbruk. Enkelt uttryckt tycks således den osunda maten ha lett till ett kraftigt dopaminpåslag, vilket i sin tur resulterat i endogen nedreglering av dopaminreceptorerna.

Kopplingen mellan nedreglering av dopamin-2-receptorer och dietpreferenser har vidare bekräftats genom att receptorerna slagits ut hos en grupp djur. Detta åstadkoms då ett lentivirus med en RNA-sekvens som nedreglerar uttrycket av dopamin-2 (sk RNA-interferens) injicerades. Resultatet blev att djuren nästan omedelbart började hetsäta.

För att undersöka i vilken utsträckning den feta maten motiverade djuren att

»... konstaterar att överkonsumtion av onyttig mat leder till att hjärnan anpassar sig med nedsatt uttryck av dopamin-2-receptorer, samma mekanism som vid drogmissbruk.«



Gruppen av försöksdjur med obegränsad tillgång till skräpmat koncentrerade sig uteslutande på onyttigheterna och valde helt bort den nyttiga kosten. Foto: Colourbox

äta den gjordes ett annat experiment, i vilket djuren gavs elchocker när de matades. Chocken föregicks av att en lampan lyste. Försöket upprepades så att djuren lärde sig att koppla lampan till chocken. Djur utan tillgång till skräpmat tenderade att lämna utrymmet där de matades vid ljussignalen för att slippa chocken. Men djuren i skräpmatgruppen ignorerade lampan. Trots att de elchockades fortsatte de äta.

Författarna konstaterar att den dåliga maten gör djuren så motiverade att äta att de helt struntar i andra stimuli. Liknande mönster har noterats vid råttförsök där djuren givits kokain. Som en parentes kan dessutom nämnas att djuren med obegränsad tillgång till skräpmat vägrade äta vanlig mat när skräpmat togs bort efter sex veckor, i stället gick de in i vad som närmast är att betrakta som frivillig svält veckorna efter att onyttigheterna avlägsnats och de endast hade tillgång till normal kost.

Författarna konstaterar att överkonsumtion av onyttig mat leder till att hjärnan anpassar sig med nedsatt uttryck av dopamin-2-receptorer, samma mekanism som vid drogmissbruk. Även om studien är en av de första att visa detta vetenskapligt torde resultaten dock inte komma som någon större överraskning för de flesta. Otaliga överviktiga har vittnat om svårigheterna att lägga om kosten.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Johnson P, et al. *Nature Neurosci*. 2010.
doi: 10.1038/nn.2519

Inflammation i fettväv kanske inte bara av ondo

Inflammation i fettväv har kopplats till ökad insulinresistens och i förlängningen ökad risk för diabetes. Men kanske är inflammation i fettväven en process med inte bara negativa konsekvenser.

En grupp forskare från Karolinska institutet visar nämligen i en artikel i *New England Journal of Medicine* att den inflammatoriska processen tycks vara nödvändig för omsättning av fettceller hos normalviktiga individer.

Forskarna har tittat på 23 friska kvinnor mellan 25 och 49 år, samtliga normalviktiga med ett BMI mellan 20 och 25. Från dessa togs en biopsi från subkutant fett som analyserades med avseende på bla annat cytokinet TNF-alfa, det klart viktigaste cytokinet vad gäller inflammation i fettväv. Det visade sig att de uppmätta nivåerna av TNF-alfa i fettet var positivt korrelerade med både BMI, totalt kroppsfett och adipocyternas genomsnittliga volym.

Enkelt sammanfattat så tycks även frisk fettväv hos normalviktiga uttrycka TNF-alfa, som alltså är ett tecken på in-

flammation. Detta kan tolkas som att den inflammatoriska processen är naturligt förekommande även hos normalviktiga och en förutsättning för normal funktion och omsättning av fettcellerna.

Någon koppling mellan andra inflammationsmarkörer eller cytokiner, vid sidan av TNF-alfa, och vikt eller adipocyternas storlek har inte noterats.

Rönen ska ses mot bakgrund av att det sker en naturlig omsättning av fettceller i kroppen även hos vuxna människor, ett rön som för övrigt presenterats av samma forskargrupp som står bakom den nu aktuella artikeln. Omsättnings-hastigheten har visats vara runt 10 procent per år, dvs var tionde fettcell »byts ut« per år hos en vuxen människa. Författarna planerar nu att i detalj studera hur TNF-alfa reglerar nedbrytning och nybildning av adipocyter.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Arner E, et al. *N Engl J Med*. 2010;362:1151-3.

Var tionde kines har diabetes

Var tionde vuxen kines har diabetes. Det alarmerande rönet presenteras i *New England Journal of Medicine*. Författarna har under 2007 och 2008 undersökt ett representativt urval kineser över 20 års ålder. Totalt rör det sig om 46 239 individer från 14 provinser. Dessa genomgick glukosbelastning (efter att ha fastat natten innan) med blodsockerprovtagning före och två timmar efter att de gavs glukos.

Det visade sig att så många som 9,7 procent uppfyllde kriterierna för diabetes. Det motsvarar omräknat till hela Kina ofattbara 92,4 miljoner kineser, mer än i något annat land i världen. Värt att notera är att majoriteten av diabetesfallen är odiagnostiserade. Diabetesprevalensen var något högre hos män (10,6 procent) än hos kvinnor (8,8 procent). Dessutom uppfyllde ytterligare 15,5 procent kriterierna för förstadiet prediabetes (höjt fasteglukos eller nedsatt glukostolerans). Det motsvarar närmare 150 miljoner människor omräknat för hela Kina. Forskarna noterade dessutom att diabetesprevalensen steg med

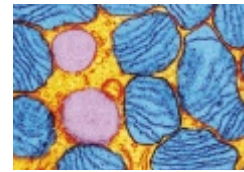
ökande ålder och, som väntat, med ökat BMI. Prevalensen var högre i städerna än på landsbygden.

Författarna konstaterar att Kinas snabba ekonomiska tillväxt givit kineserna förbättrad ekonomisk standard men även resulterat i ett nytt levnadssätt med nya kost- och motionsvanor. Det gäller inte minst i städerna. Detta har i sin tur resulterat i en diabetespridning av epidemiska proportioner som, om inget görs, kan komma att leda till mycket hård belastning på det redan ansträngda kinesiska sjukvårdssystemet under kommande decennier.

Organisationen Internationella diabetesfederationen (IDF) prognostiserar löpande diabetesprevalensen i världen och räknar med att dagens 300 miljoner diabetiker kommer att öka till 435 miljoner år 2030. En stor del av denna ökning svarar just Kina för.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Yang W, et al. *N Engl J Med*. 2010;302:1090-101.



En haplotyp av mitokondriellt DNA, vanlig i Europa, kopplas till låg risk för neurologisk sjukdom.
Foto: SPL/IBL

Stroke- och TIA-risk kopplad till mitokondriellt DNA

I tidskriften *Lancet Neurology* presenteras en omfattande studie där man tittat närmare på hur mitokondriellt DNA påverkar risken för stroke och TIA. Mitokondriellt DNA ärvs från modern och omfattar drygt 16 000 baspar som kodar för 37 gener, alltså bara en bråkdel av den totala arvsmassan i cellens kärna. Den mitokondriella arvsmassans ursprung är omdebatterat, en teori är att det rör sig om rester från bakterier som inkorporerats inne i cellen under evolutionens gång. Mitokondriellt DNA delas upp i ett antal (38) olika haplotyper, som skiljer sig människor emellan.

Forskarna bakom studien har utgått från ett material med 950 individer som haft TIA och/eller ischemisk stroke. Man har även tittat på 340 individer som haft hjärtinfarkt men inte stroke eller TIA samt en kontrollgrupp med 2 939 friska individer. För samtliga individer har forskarna analyserat vilken haplotyp av mitokondriellt DNA som bäraren har. Resultaten visar att haplogrupp K, som är vanligt förekommande i Europa, var förknippad med lägre risk för TIA och stroke. Resultaten står sig även efter att författarna justerat för kända riskfaktorer för stroke och TIA. Intressant i sammanhanget är att författarna inte hittat någon koppling mellan haplotyp av mitokondriellt DNA och hjärtinfarkt. Varför risken för ischemisk sjukdom i hjärnans kärl tycks påverkas av den mitokondriella arvsmassan medan kornärkarna inte gör det är inte klarlagt.

Författarna konstaterar att den aktuella haplotypen återfanns hos 8,7 procent av de studiedeltagare som analyserats. Det är inte första gången som mitokondriellt DNA kopplas till risk för neurologiska sjukdomar. Tidigare har det föreslagits att mitokondriens DNA kan påverka risken för migrän och stroke.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Chinnery P, et al. *Lancet Neurol*.
doi:10.1016/S1474-4422(10)70092-2