

Nya riskgener för hyperlipidemi funna

I Nature presenteras en av de största genetiska kartläggningarna hittills kring hyperlipidemi. Författarna har tittat på över 100 000 européer, vars arvs massa kartlagts i sk genome-wide association-studier (GWAS). Det omfattande materialet kommer från en sammanslagning av 46 olika GWAS-studier från Europa, USA och Australien. Samtliga av dessa studier inkluderar dock individer av europeiskt ursprung.

Författarna har identifierat 95 områden (lokus) i genomet som kan kopplas till höga blodfetter. Av dessa var 36 kända sedan tidigare och ligger inom områden i genomet som har en känd blodfettreglerande roll. Det rör sig om gener som påverkar blodfetter inom normalintervallet men som också leder till extremt höga blodfettsnivåer givet en viss genetisk variant.

Hela 59 områden var dock okända sedan tidigare. För dessa är det i ett antal fall oklart vilken eller vilka gener som påverkas av en mutation inom området. Författarna har slagit ut/nedreglerat ett antal av de identifierade regionerna i djurförsök och konstaterar bl a att de tre generna Galnt2, Ppp1r3b och Ttc39b (som alla koppats till blodfettssänkning för första gången i den aktuella studien) alla påverkade blodlipidnivåerna hos djuren, vilket tolkas som att de genetiska fynden är relevanta.

Hereditet spelar en mycket viktig roll vad gäller hyperlipidemi. Författarna skriver att det sannolikt finns ytterligare ett stort antal riskgener som den aktuella studien inte lyckats identifiera. Att allt mer tyder på att den genetiska bakgrunden till hyperlipidemi är mycket komplex är givetvis intressant mot bakgrund av behandlingen och de patienter där det trots farmakologisk behandling är svårt att få ned blodfetterna till acceptabla nivåer.

Särskilt intressant är att ett av de nya områdena som identifierats är beläget på kromosom 1 (1p13) och omfattar genen Sort1. Denna gen kodar för proteinet sortilin. I en studie som också den

»Reglering av Sort1 skulle kunna utgöra en ny biologisk mekanism genom vilken hyperlipidemi kan behandlas.«

Synen på gåvor från industrin kan lätt manipuleras

I JAMA presenteras en studie i vilken författarna undersökt i vilken utsträckning läkares inställning till gåvor från industrin kan påverkas av om denne påmints om personliga uppföringar som gjorts för att bli läkare.

Artikeln, som onekligen kan betraktas som kontroversiell, bygger på ett frågeformulär som besvarats av 301 hus- och barnläkare i USA. Samtliga fick svara på frågor i ett Internetbaserat formulär kring inställningen till att ta emot gåvor från läkemedelsindustrin. Deltagarna lottades till tre grupper.

En grupp fick vid sidan av frågorna kring inställning till gåvor svara på frågor kring vilka personliga uppföringar individen gjort för att bli läkare i termer av tex nedlagd tid under utbildningen och löneskillnader gentemot andra akademiker yrken. »Uppoffringsfrågorna« ställdes före frågorna om inställning till gåvor från industrin.

En annan grupp fick efter att de svarat på uppföringarna också svara på frågor i vilka det föreslogs att de uppföringar som gjorts kan rättfärdiga gåvor från industrin. Därefter följde frågorna om inställning till gåvor. En tredje grupp, som utgjorde kontroller, fick endast svara på frågor om inställning till gåvor från industrin utan att dessa hade föregåtts av andra frågor.

Det visade sig att 21,7 procent av deltagarna som bara svarat på frågor om inställning till gåvor från industrin (kontrollerna) var positivt inställda till gåvor. Bland individerna som först svarat på frågor om uppföring var däremot 47,5 procent positiva. I gruppen som därtill fått frågor om uppföringarna rättfärdigar gåvor var hela 60,3 procent positiva.

Det tycks således som att läkare som

publicerats i samma nummer av Nature har man tittat på vad som händer om just Sort1 nedregleras (med hjälp av RNA-interferens) alternativt övertrycks hos möss. Studien visar sammantaget att genen påverkar sekretionen av VLDL (very low density lipoprotein), som är en prekursor till LDL, från levern, och därigenom påverkas plasmanivåerna av VLDL och LDL. Reglering av Sort1 skulle kunna utgöra en ny

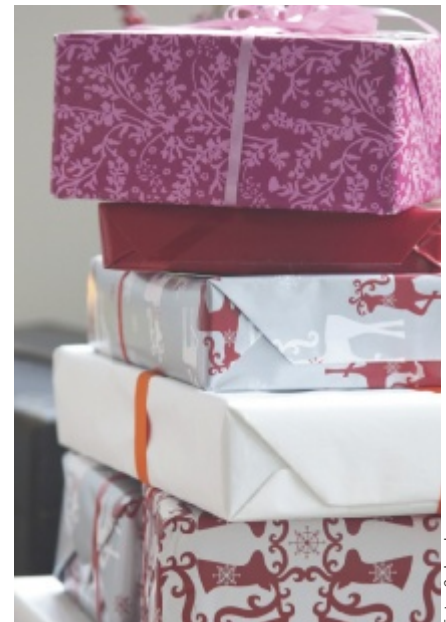


Foto: Colourbox

Att påminnas om sina personliga uppföringar, tex under studietiden, gjorde läkare mer benägna att se positivt på gåvor från läkemedelsindustrin.

påmindes om sina personliga uppföringar var mer benägna att se positivt på gåvor från industrin än kollegor som inte påmints om detta. Författarna skriver att de är förvånade över att skillnaderna mellan de olika grupperna var så stora.

Människor har ofta en tendens att rationalisera sådant som är bra för dem, och det gäller även läkare, konstaterar författarna, som föreslår ett strikt regelverk där gåvor från industrin till läkare helt förbjuds.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Sah S, et al. JAMA. 2010;304(11):1204-11.

biologisk mekanism genom vilken hyperlipidemi kan behandlas. Vad som är intressant i sammanhanget är att Sort1 sedan tidigare kopplats till kardiovaskulär sjukdom.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Teslovich TM, et al. Nature. 2010;466:707-13.
Musunuru K, et al. Nature. 2010;466:714-19.

Ny typ av cancertvaccin förstör tumörens blodkärl

autoreferat. En ny typ av cancertvaccin kan minska tumörtillväxten hos möss med 70 procent. Studien har publicerats i FASEB Journal. Vaccinet riktar sig inte mot själva cancercellerna utan mot andra celltyper i tumören som cancercellerna är beroende av, nämligen blodkärl.

Fördelen med att inte rikta vaccinet mot cancercellerna är att dessa utvecklade knep för att gömma sig för immunsystemet. Man har funnit ett litet antal molekyler som uttrycks specifikt på eller i närheten av tumörers blodkärl och inte i andra delar av kroppen. Dessa sk tumörkärlsmarkörer lämpar sig därför väl som måltavlor för denna typ av behandling. Tanken med vaccinet är att det framför allt ska användas som en terapi när någon diagnostiserats med cancer, sk terapeutisk vaccination.

En av dessa tumörkärlsmarkörer är extradomän-B (ED-B), en splitsvariant av fibronektin. Genom en effektiv immuniseringsstrategi kunde självtoleransen mot ED-B brytas hos 19 av 20 vaccinerade möss, något som tidigare betraktats som mycket svårt. Hos dessa 19 möss som bildade antikroppar mot ED-B noterades en kraftig tillväxthämning av injicerade cancerceller jämfört

med hos en kontrollgrupp. Olika vävnadsanalyser visade nedsatt kärlfunktion i tumörer hos möss med antikroppar mot ED-B.

Ett flertal nya behandlingsstrategier för cancer, och andra sjukdomar, baserar sig på användning av monoklonala antikroppar. Utvecklingen av dessa är naturligtvis positiv. Nackdelen är dock en oftast hög kostnad. Med den strategi vi nu presenterar kan vi i stället få kroppen att själv producera de terapeutiska antikropparna, vilket kan ske till en bråkdel av kostnaden för upprepade behandling med renade, monoklonala antikroppar.

I samarbete med forskare vid Sveriges lantbruksuniversitet kommer vi nu att gå vidare genom att testa vaccinets effekt på hundar med cancer. Hundar drabbas i hög grad av samma sjukdomar som människor. Ett positivt resultat hos hundar ökar chansen att behandlingen också fungerar på människor.

Anna-Karin Olsson

Ph D, docent, institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala universitet

Huijbers EJ, et al. FASEB J. Epub 15 jul 2010.

Vaginal gel verkningslös mot HIV

I Lancet presenteras en klinisk studie där man undersökt förmågan hos en vaginal gel att skydda mot HIV. Undersökningen har gjorts vid kliniker i Tanzania, Uganda, Sydafrika och Zambia.

Den dubbelblindade, placebokontrollerade studien bygger på 9385 kvinnor ≥ 18 års ålder som, då undersökningen påbörjades, inte var smittade av HIV. De delades in i tre grupper: en fick använda en vaginal gel kallad Pro2000 i koncentrationen 2 procent, en annan fick en svagare koncentration av gelen (0,5 procent) och en kontrollgrupp fick en verkningslös gel.

Kvinnorna uppmanades att använda gelen före samlag, och i genomsnitt rapporterade 89 procent att de följt uppmaningen. Kvinnorna undersöktes vid flera tillfällen under ett års tid avseende HIV. Primärt effektmått var antal kvinnor i respektive grupp som efter tolv

månader var HIV-positiva. Resultaten visar sammantaget att det inte förelåg några statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna: samtliga tre visade en HIV-incidens kring 4 per 100 kvinnor och år.

Pro2000 bygger på en större polymer, och tanken är att denna ska hindra HIV-viruset från att överföras till kvinnan under samlag. En klinisk fas 3-studie har visserligen visat att gelen är säker och inte medför några biverkningar, men den nu aktuella undersökningen visar att den är verkningslös och inte tycks medföra något HIV-skydd i vare sig låg eller hög koncentration.

Intressant är att Pro2000 inte är den enda gel som utvecklats för att skydda mot HIV. Caprisa 004 heter en annan gel som visats ha effekt i kliniska studier men som skiljer sig från Pro2000, då den

Sockerlösning inte smärtstillande för små barn

Sockerlösning ges ibland för att lugna små barn och smärtstilla inför t ex provtagning. I en artikel presenterad i Lancet ifrågasätts dock nyttan med detta.

Studien har gjorts i Storbritannien, och man har undersökt 59 nyfödda friska barn där man tagit blodprov från hälen. Hälften av barnen gavs 0,5 ml sockerlösning droppad på tungan två minuter före provtagningen, och resterande grupp barn fick vatten. Författarna undersökte barnens smärtupplevelse vid ingreppet. Den har definierats utifrån en neonatal EEG-undersökning gjord i samband med ingreppet, där man tittat på aktiviteten i delar av hjärnan. Man har också följt hur snabbt barnet drog undan foten vid sticket samt använt en skala, Premature infant pain profile (PIPP), för att gradera smärta, som bl annat bygger på ansiktsuttryck.

Det visade sig att man inte såg några skillnader i EEG-undersökningen mellan grupperna. Inte heller när författarna tittade på tiden från sticket till att barnet drog undan foten noterades skillnader. De barn som först fått sockerlösning visade dock i minskad utsträckning ansiktsuttryck som kan tolkas som smärta, enligt skalan PIPP. Författarna sammanfattar resultaten med att sockerlösningen inte tycks ha någon smärtstillande effekt hos små barn. Det ska dock understrykas att studien är liten och endast har ett fåtal deltagare.

Det finns också undersökningar som kommit till motsatt resultat. Vård att nämna är en sammanställning gjord av Cochranesamarbetet, i vilken det konstaterades att det finns stöd för att sockerlösning kan ha en smärtstillande effekt hos små barn.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Slater R, et al. Lancet. 2010. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61303-7

innehåller en antiviral substans (tenofovir). Ytterligare studier krävs dock innan Caprisa 004 kan godkännas för användning.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

McCormack S, et al. Lancet. 2010. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61086-0

Låg dödlighet i lokaliserad prostatacancer

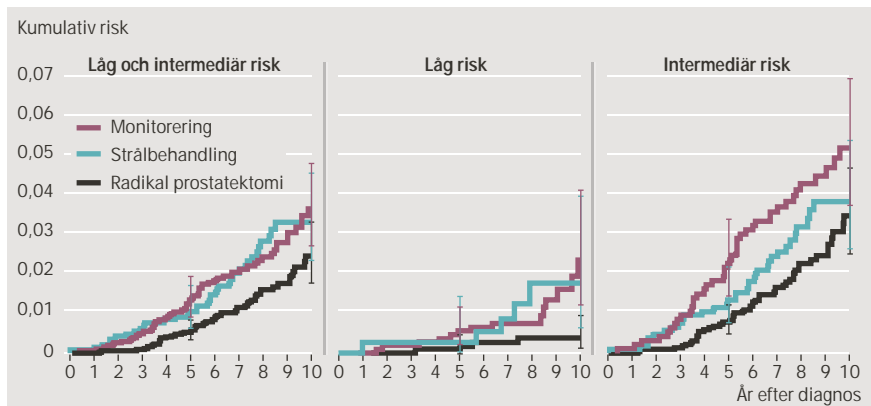
autoreferat. Hur lokaliserad prostatacancer ska behandlas är en omstridd fråga. I många fall tillväxer en sådan tumör långsamt, och en behandlingsstrategi är monitorering och behandling vid tecken till progress.

I Nationella prostatacancerregistrets uppföljningsstudie studerades män upp till 70 års ålder med lokaliserad prostatacancer med låg risk (T1c = ej palpabel tumör, prostataspecifikt antigen, PSA, under 10 ng/ml och Gleasonsumma 6 eller lägre, dvs ingen lågt differentierad komponent) eller intermediär risk (T2 = palpabel prostatatumör eller PSA 10–20 ng/ml eller Gleasonsumma 7). Monitorering av 2021 av dessa män inleddes 1997–2002. 3 399 genomgick prostatektomi och 1429 strålbehandlades med kurativ intention.

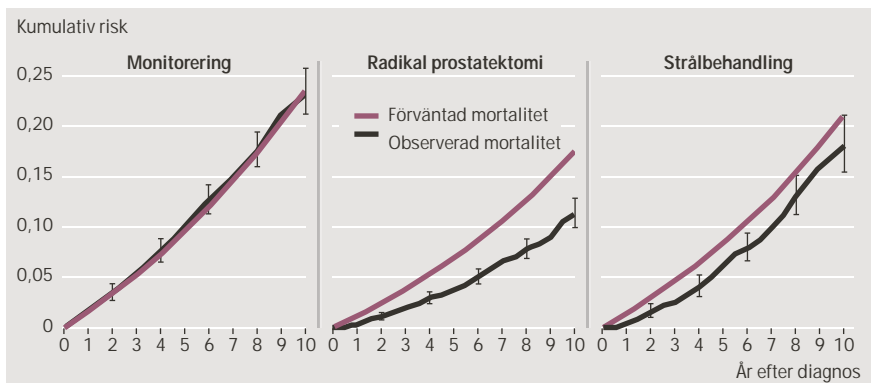
Den kumulerade risken för död i prostatacancer efter tio år beräknades till 3,6 procent bland monitorerade män (2,4 procent vid lågrisktumör och 5,2 procent vid intermediärrisktumör). Risken var något lägre bland män som fått aktiv behandling: 2,5 procent bland dem som opererats och 3,3 procent bland de strålbehandlade (Figur 1).

Även om monitorerade män hade nästan dubbelt så hög total dödlighet som män som opererats eller strålats hade monitorerade män en observerad total dödlighet som var lika hög som den för-

»... framstår monitorering som ett behandlingsalternativ ...«



Figur 1.



Figur 2.

väntade, medan män som opererats eller strålats hade lägre dödlighet än förväntat (Figur 2). Med en dödlighet under 3 procent tio år efter diagnos framstår monitorering som ett behandlingsalternativ för många män med lokaliserad prostatacancer av lågrisktyp.

Pär Stattin
professor, institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, avdelningen för urologi och andrologi, Umeå universitet

Stattin P, et al. J Natl Cancer Inst. 2010;102(13):950-8.

Färre fall av barnastma efter förbud mot offentlig rökning

I Skottland infördes i mars 2006 förbud mot rökning på offentlig plats. Därefter har antalet fall av barnastma backat med i genomsnitt 18 procent per år. Det visar en studie som presenteras i New England Journal of Medicine.

Författarna har utifrån register tittat på antalet fall av sjukhusinläggningar till följd av astma hos individer under 15 års ålder under åren 2000–2009. Fram till 2006 noterades en stigande trend. Därefter har antalet fall backat kraftigt. Bland barn i åldern 0–4 år noteras en genomsnittlig årlig minskning på 18,4 procent vad gäller fall av sjukhusinläggningar till följd av astma under 2006–2009. Bland barn mellan 5 och 14 år var den genomsnittliga årliga minskningen



Foto: Colourbox

Efter införande av rökförbud på offentlig plats har fallen av barnastma i Skottland backat med 18 procent per år.

20,8 procent. Om det endast är rökförbudet som resulterat i att barn utsätts mindre för passiv rökning som en följd av att färre individer röker på offentlig

plats/eller hemma ska vara osagt. En potentiellt bidragande faktor är det faktum att färre barn och ungdomar själva röker (vilket dock i sig skulle kunna bero på förbudet). Andelen rökande 13-åringar uppgick till 5 procent år 2004 och föll sedan till 3 procent år 2007.

Kritiker befarade i samband med att förbudet infördes att det kunde leda till att fler barn drabbas av astma då föräldrarna skulle röka mer hemma eftersom de inte kunde röka i offentliga lokaler, men de farhågorna kan man således avfärda.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Mackay D, et al. N Engl J Med. 2010;363:1139-45.