

Mun- och tarmflorans bakterier återfinns i aterosklerotiska plack

autoreferat. Dålig tandhälsa och fetma har koppling till både hjärtinfarkt och stroke. Detta skulle kunna relateras till bakteriella, inflammatoriska effekter på den bakomliggande aterosklerosjukdomen, eftersom både försämrad tandhälsa och fetma i sin tur är relaterade till bakterieflora.

Med PCR och pyrosekvensering kartlade vi bakterie-DNA från munhålan, i feces och i aterosklerosplack från halspulsådor från patienter som opererats med endarterektomi på grund av stroke eller TIA.

Mängden bakterier i placket korrelerade med mängden vita blodkroppar i placket, vilket talar för att bakterier i placket kan ha förorsakat en aktiv inflammation. *Pseudomonas luteola* och *Chlamydia pneumoniae* återfanns i samtliga plack. Vi fann även stammar av streptokocker och *Veillonella* i placken, och den sammantagna mängden av dessa bakteriefamiljer i munnen korrelerade med mängden i placket. Mängden *Fusobacterium* i munnen korrelerade

positivt med total- och LDL-kolesterol i plasma, medan mängden av streptokocker korrelerade positivt med HDL-kolesterol- och apolipoprotein AI-nivåerna. *Neisseria* i munnen visade, å andra sidan, negativa samband med sistnämnda lipider. Mängden bakterier i tarmen som tillhör bakteriefamiljerna *Erysipelotrichaceae* och *Lachnospiraceae* korrelerade positivt med plasmavnivåerna av total- och LDL-kolesterol. Vi fann ingen skillnad i mun- eller tarmfloras sammansättning mellan patienter och kontroller.

Resultaten stödjer hypotesen att bakterier som tar sig från munnen och tarmen till åderförkalkningsplacket kan bidra till ökad inflammation i placket och därmed till aterosklerosutveckling, plackruptur och därmed klinisk sjukdom.

Att plackbakterier återfinns i munhålan och tarmen på samma individ öppnar för nya diagnos- och behandlingsstrategier. Ett vaccin mot dessa arter skulle hypotetiskt kunna stabilisera

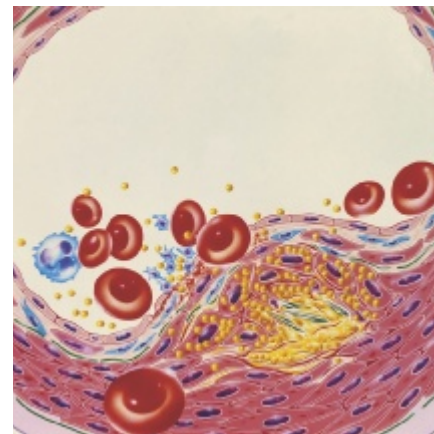


Foto: SPL/BL

Bakterier som tar sig från munnen och tarmen till åderförkalkningsplacket tycks öka inflammationen i placket.

plack. Eftersom detta är en observationsstudie krävs fortsatta undersökningar inklusive interventionsstudier för att klargöra sambanden.

Björn Fagerberg
docent

Fredrik Bäckhed

docent; båda Wallenberglaboratoriet, Sahlgrenska akademien, Göteborg

Koren O, et al. Proc Natl Acad Sci USA. Epub 11 okt 2010.

Central roll för tumörsuppressorn p63 i skyddet mot metastaser

Den välkända tumörsuppressorn p53 upptäcktes i slutet av 1970-talet och utgör sedan länge obligatorisk kunskap i medicinska grundutbildningar. Suppressorn och dess gen p63 är däremot inte lika kända.

Nu visar en studie som presenteras i *Nature* att p63 tycks spela en central roll då cancer metastaserar. Författarna visar även hur p63 utövar sin funktion, ett ämne som varit föremål för debatt under lång tid.

Studien har gjorts i USA vid University of Texas MD Anderson Cancer Center. Artikeln visar att p63, i isoformen TAp63 (TA = transactivation domain), reglerar ett enzym, benämnt dicer, genom att binda till dicers promotorregion. Dicer kan klippa upp dubbelsträngat RNA till kortare enkelsträngade sekvenser. Dessa korta sekvenser, som kallas mikro-RNA (miRNA) eller »short interfering RNA« (siRNA), kan i sin tur reglera genuttrycket. Detta fenomen kallas RNA-interferens och är för övrigt ett forskningsfält för läkemedelsutveckling, där man bla försöker tillföra

»Författarna visar även hur p63 utövar sin funktion, ett ämne som varit föremål för debatt under lång tid.«

de korta RNA-strängarna utifrån för att på så sätt reglera genuttrycket och sjukdomsutvecklingen vid ett flertal sjukdomar.

Men p63 utövar även sin funktion genom en annan mekanism, suppressorn kan nämligen själv aktivera en miRNA-sekvens benämnd miR-130b, som visats hämma metastasutveckling.

Författarna har utgått från djurförsök och tittat på vad som händer med möss som fått båda kopiorna av p63 utslagna. Det visade sig att dessa i stor utsträckning spontant drabbades av sarkom och karcinom och att tumörerna snabbt metastaserade. Detta noterades även hos djur som fått bara en av sina p63-kopior utslagna.

Man passade även på att slå ut p53 (men höll p63 intakt), och då noterades

tumörutveckling men inte metastasering i samma utsträckning.

När författarna slutligen slog ut både p53 och p63 drabbades djuren av malignitet som metastaserade och som dessutom i stor utsträckning var invasiv. Studien omfattar även analys av uttrycket av ett antal tumörer från människa, bla bröst- och lungcancer, och resultaten visar sammantaget att såväl p63 som dicer och miR-130b var nedreglerade i dessa tumörer.

Tumörsuppressorn p63 hör till p53-familjen av tumörsuppressorer. Bland övriga medlemmar finns p73. Den centrala DNA-bindande domänen är konserverad hos p53, p63 och p73. Som nämnts har p53 varit känd i drygt 30 år. Familjemedlemmarna p63 och p73 upptäcktes däremot först på 1990-talet.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Xiaohua S, et al. *Nature*. 2010.
doi:10.1038/nature09459