

## Lovande molekylärbiologiska rön kring hjärtsvikt

I Nature presenterar amerikanska forskare lovande molekylärbiologiska rön kring hjärtsvikt. Studien rör SUMO1 (small ubiquitin-related modifier), ett protein som tycks aktivera och stabilisera ett annat protein, SERCA2a (sarco/endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase). Kring det sistnämnda proteinet har det skett mycket forskning under det senaste decenniet. SERCA2a är ett enzym av typen ATPas som visats vara centralt för återupptag av kalcium. Minskat uttryck av genen har kopplats till hjärtsvikt. Terapeutiska försök baserade på SERCA2a har gjorts, bland annat med genterapi, som visar att om genen tillförs förbättras den kardiella funktionen hos patienter med hjärtsvikt. Men den positiva effekten tenderar att klinga av efter en tid.

Mot bakgrund av detta har författarna till den nu aktuella studien misstänkt att det finns någon faktor som ligger »uppströms« SERCA2a som påverkar dess funktion och som skulle vara ett potentiellt mål för ett läkemedel eller för genterapi.

Man har efter år av sökande identifierat proteinet SUMO1, som tycks stabilisera och öka aktiviteten hos SERCA2a, vilket visas på kardiomyocyter från både människa och mus. Om uttrycket av SUMO1 sänks blir SERCA2a mindre aktivt och dysfunktionellt. Samtidigt försämras den kardiella funktionen. Även det omvända visas: om SUMO1 överuttrycks, aktiveras SERCA2a. Försök har gjorts på enskilda kardiomyocyter från både människa och mus. Vid dessa resulterade överuttryck av SUMO1 i ökad kontraktilitet hos hjärtmuskelcellen. Dessutom visas att nivåerna av SUMO1-proteinet är låga hos djur med hjärtsvikt.

För att analysera SUMO1:s eventuella terapeutiska roll har proteinet tillförts genom genterapi till möss med hjärtsvikt, varvid djurens kardiella funktion förbättrades. Förbättringen var i samma nivå som när man i tidigare försök tillfört SERCA2a genom genterapi. Ett intressant fynd som indikerar att SUMO1 tycks utöva sin effekt via SERCA2a är att när den sistnämnda reglerades ned hos möss, med kardiell dysfunktion och svikt som följd, så hjälpte det inte med att överuttrycka SUMO1 för att »kompensera« för detta. Svikten kvarstod.

Författarna planerar nu att gå vidare med prekliniska försök på gris. Det fak-

»SERCA2a är ett enzym av typen ATPas som visats vara centralt för återupptag av kalcium. Minskat uttryck av genen har kopplats till hjärtsvikt.«

tum att den aktuella genen SUMO1 tillförs genom genterapi innebär givetvis att metoden, om den så småningom godkänns, bara kan komma en mycket

begränsad patientgrupp till del. För att hitta potentiella läkemedelskandidater som större patientgrupper skulle kunna behandlas med har forskarna utvecklat ett molekylärt screeningstest genom vilket man kan undersöka om olika substanser kan påverka hur pass starkt SUMO1 påverkar SERCAa.

Anders Hansen  
leg läkare, frilansjournalist

Changwon K, et al. Nature. 2011;477:601-5.  
doi:10.1038/nature10407

## Samband mellan gallstensoperation och cancer i matstrupen

**autoreferat.** Gallreflux från tolvfingertarmen till matstrupen kan påverka uppkomsten av adenokarcinom (körtelcellscancer) i matstrupen, men den vetenskapliga evidensen är begränsad. Efter gallstenskirurgi (då gallblåsan avlägsnas) ökar förekomsten av galla i magsäcken, vilket ökar gallrefluxen till matstrupen. Därför genomfördes en kohortstudie som analyserade risken för adenokarcinom i matstrupen hos gallstensopererade.

Studiens 345 251 gallstensopererade patienter i Sverige under åren 1965–2008 enligt Patientregistret följdes upp i Cancerregistret. Jämförelser gjordes med risken för adenokarcinom i matstrupen i den svenska bakgrundsbefolkningen i motsvarande ålder, kön och kalenderår. Dessutom jämfördes resultaten med risken för skivepitelcancer i matstrupen, som inte är associerad med gallreflux, samt risken för adenokarcinom i matstrupen i en gallstenskohort om 192 960 patienter som inte opererats för gallsten.

De 126 fallen av adenokarcinom i matstrupen i gallstensoperationskohorten var fler än förväntat (29 procents ökad risk jämfört med bakgrundsbefolkningen; SIR 1,29; 95 procents konfidensintervall, KI 1,07–1,53) och risken ökade något med längre tid efter gallstensoperationen. Det fanns ingen överrisk för skivepitelcancer i matstrupen (SIR 0,93; 95 procents KI 0,81–1,08), vilket talar emot att den potentiella störfaktorn rökning förklarar sambandet.

Det fanns ingen överrisk för adenokarcinom i matstrupen hos gallstenspatienter som inte opererats (SIR 0,99; 95



Foto: SPL/IBL

Den gallreflux som kan uppstå efter operation för gallsten tycks öka risken för adenokarcinom i matstrupen.

procents KI 0,71–1,35), vilket talar emot större effekter av övervikt.

Denna stora och befolkningsbaserade studie med upp till 43 års uppföljningstid indikerar ett samband mellan gallstenskirurgi, med den gallreflux som kan uppstå efter operationen, och ökad risk för adenokarcinom i matstrupen. Individens risk är dock bara marginellt förhöjd eftersom denna cancerform är relativt ovanlig, och indikationerna för gallstenskirurgi bör inte påverkas av studien.

Jesper Lagergren  
professor, Övre gastrointestinal forskning, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet, Stockholm; Division of Cancer Studies, King's College, London

Lagergren J, Mattsson F. Br J Surg. 2011;98:1133-7.