

## Stamceller skapade från klonat mänskligt embryo

I Nature presenteras en studie där forskare lyckats skapa en stamcellslinje utifrån ett klonat mänskligt embryo. Fältet har varit aktuellt tidigare, tex hävdade en forskare från Seoul att han lyckats med bedriften 2004, men resultaten visade sig vara förfalskade.

Den aktuella studien har gjorts vid New York Stem Cell Foundation Laboratory. Man har utgått från 270 ägg från 16 kvinnliga donatorer. Kloning bygger på att arvsmassan (23 kromosomer) avlägsnas från ägget och att man därefter sätter in en komplett arvsmassa med 46 kromosomer från en vuxen cell. Men att skapa stamcellslinjer från klonade celler har visat sig svårt. I försök på djur har forskningen kommit längre, men när det gäller humana celler tycks det vara särskilt komplicerat.

Forskarna kom fram till att det som gjort att försöken inte lyckats hittills är att man avlägsnat den arvsmassa som redan fanns i ägget. Det man gjort nu är att man helt har enkelt struntat i detta och tillfört den kompletta arvsmassan med 46 kromosomer till ägget, som redan har 23 kromosomer. Det innebär att den cell man får fram har en extra uppsättning med 23 kromosomer. Dessa celler har man sedan fått att växa till blastocyststadiet, och från dem har man skapat en stamcellslinje.

Detta innebär att rönen inte är särskilt kliniskt relevanta – cellernas kromosomantal stämmer inte. Men artikeln visar att det är någon, i dag okänd, faktor i den arvsmassa som finns i ägget som är central för att försöken ska lyckas. Forskarna planerar nu att försöka identifiera vad det är i äggets arvsmassa som gör att försöken inte lyckas om man tar bort dess arvsmassa.

Förhoppningen är att man ska kunna använda tekniken för att skapa ett klonat embryo från en vuxen cell och att man utifrån det ska kunna skapa stamceller som kan användas för att ersätta skadad vävnad, tex neuron som kan användas efter stroke eller insulinproducerande betaceller vid diabetes. Sådana applikationer ligger dock långt fram i tiden.

Anders Hansen  
leg läkare, frilansjournalist

Noggle S, et al. Nature. 2011;478:70-5.  
doi: 10.1038/nature10397

## Nya lovande resultat för malariavaccin

I New England Journal of Medicine presenteras lovande data för ett malariavaccin för barn. Tidigare i år presenterades en studie kring samma vaccin (som kallas RTS,A/AS01) i Lancet Infectious Diseases med två kohorter på 400 respektive 800 barn.

Den nu aktuella undersökningen är betydligt större (en fas 3-undersökning) och har bedrivits vid elva olika centra i Afrika söder om Sahara. Den omfattar 15 460 barn i åldern 6 veckor till 17 månader. Man har delat upp barnen i två kohorter: en mellan 6 och 12 veckors ålder och en mellan 5 och 17 månaders ålder. För den yngsta kohorten har man ännu inte publicerat resultat; studien pågår fortfarande. De resultat som nu publiceras omfattar 6 000 barn från den äldre kohorten som gavs malariavaccin alternativt placebo (de fick bla rabiesvaccin i stället) vid tre tillfällen. Barnen följdes därefter i tolv månader.

Malaria har definierats som minst 5 000 Plasmodium falciparum-parasiter i blodet per µl i kombination med feber (minst 37,5 grader). För vaccinerade barn noterades 0,44 fall av malaria per personår, vilket ska jämföras med 0,83 fall bland icke-vaccinerade kontroller. Det innebär således att det var i storleksordningen dubbelt så vanligt att icke-vaccinerade drabbades av malaria. Siffrorna innebär att vaccinet har en effektivitet/skyddseffekt på 55,8 procent (95 procents konfidensintervall 50,6–60,4 procent).

När författarna endast tittade på svår (severe) malaria noterades liknande skillnader: 57 fall bland 2 830 vaccinerade barn (motsvarande 2,0 procent) jämfört med 56 fall hos 1 466 icke-vaccinerade barn (motsvarande 3,8 procent). Det ger vaccinet en effektivitet på 47,3 procent i fråga om svår malaria. Några skillnader i dödlighet i malaria noterades inte mellan grupperna. Författarna tror att detta kan bero på att samtliga studiedeltagare har haft tillgång till relativt bra sjukvård, vilket gör att den totala dödligheten är låg.

Som nämnts är det en fas 3-studie som presenteras. Den fortsätter, dels för barn mellan 5 och 12 veckors ålder, dels för ytterligare barn i samma ålder som de som nu presenterats (5–17 månader).

Data efter 30 månader från att vaccinet gavs beräknas presenteras under 2014.

Studien kommenteras på ledarplats i New England Journal of Medicine med att mycket tyder på att det aktuella malariavaccinet kommer att godkännas och kunna distribueras om tre år. Vilken spridning vaccinet får om det godkänns återstår dock att se. I grund och botten är detta en kostnadsfråga. Vaccination kostar pengar, och om inte ytterligare medel skjuts till för att minska malariaspridningen måste dessa pengars från andra metoder, såsom myggnät och att utbilda lokalbefolkningen i diagnostik och behandling av sjukdomen – metoder som hittills visat sig vara effektiva. Vaccinets skyddseffekt kommer således att relateras till effekterna av andra metoder för att förebygga spridningen av malaria.

Cirka 225 miljoner människor smittas årligen av malaria. Av dessa avlider närmare 800 000 människor. De flesta vars liv skördas av sjukdomen är barn i Afrika.

Anders Hansen  
leg läkare, frilansjournalist  
andershansen74@hotmail.com

The RTS,S Clinical Trials Partnership. N Engl J Med. Epub 18 okt 2011.  
doi: 10.1056/NEJMoa1102287

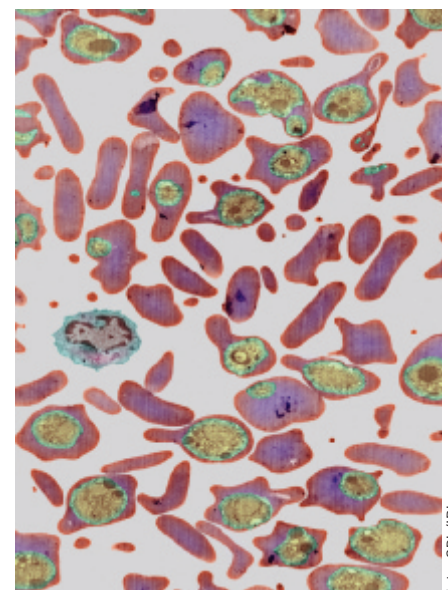


Foto: SPL/IBL

Det nya vaccinet visar lovande effekt på malaria och beräknas kunna distribueras om tre år, men om det får spridning är en kostnadsfråga. Bilden: Plasmodium-infekterade röda blodkroppar.

## Suboccipitala injektioner lindrade klusterhuvudvärk

I Lancet Neurology presenteras en studie där man undersökt effekten av suboccipitala steroidinjektioner vid klusterhuvudvärk. Studien omfattar 43 patienter i åldrarna 18–65 år, samtliga med minst två episoder av klusterhuvudvärk per dag. Dessa lottades vid sidan av den normala behandlingen för klusterhuvudvärk till antingen tre suboccipitala steroidinjektioner (75 mg kortivazol) som gavs med 2–3 dagars mellanrum eller placeboinjektioner.

Primärt effektmått var antal deltagare som hade två eller färre dagliga episoder av huvudvärk under de tre dygn som följde den tredje och avslutande injektionen. Det visade sig att 20 av 21 steroidbehandlade patienter hade två eller färre dagliga huvudvärksepisoder jämfört med 12 av 22 patienter i kontrollgruppen. Om man ser på de 15 dagar som följde den tredje injektionen hade

steroidbehandlade i genomsnitt totalt 10,6 huvudvärksepisoder mot 30,3 i kontrollgruppen. Studien omfattar patienter med både kronisk och episodisk klusterhuvudvärk, och de positiva resultaten av steroidinjektioner noteras för båda dessa former.

Vanligaste biverkning var värk vid platsen för injektionen, vilket var något vanligare för steroidbehandlade. Allvarliga biverkningar noterades inte. Författarna konstaterar att studien visar att suboccipitala steroidinjektioner tycks kunna lindra klusterhuvudvärk, likaså att metoden redan används men att få studier hittills presenterats inom fältet.

Anders Hansen  
leg läkare, frilansjournalist

Leroux E, et al. Lancet Neurol. 2011;10:891-7.  
doi: 10.1016/S1474-4422(11)70186-7

## Nytt om BRCA-genens funktion

BRCA1 (breast cancer type 1) är en välkänd gen som upptäcktes för ca 20 år sedan. Flera studier har visat att mutationer i tumorsuppressorn, som finns på kromosom 17, kan kopplas till ökad risk för cancer i bröst och ovarium. Mekanismerna genom vilka genen skyddar mot cancer/ökar risken för malignitet i »defekt« form är emellertid inte fullständigt utredda. Ett antal potentiella förklaringar har lagts fram, däribland att BRCA1 skyddar genom att laga skadad arvs massa, påverka transkriptionen eller reglera cellcykeln.

I Nature presenteras nya fynd kring BRCA1:s funktion. Författarna har slagit ut genen (på båda kromosomerna) hos möss och därefter noterat att det finns områden med repeterande DNA-sekvenser (heterokromatiska områden) i anslutning till kromosomens centromer. Sekvenserna är normalt inaktiva, dvs de transkriberas inte till RNA, men hos möss med BRCA1 utslagen skedde transkription av sekvenserna (RNA-sekvenserna kallas »satellite repeats«).

För att förstå vad detta kan bero på utgick författarna från det faktum att BRCA1-proteinet kan påverka histoner, en typ av protein som arvs massan snurrar kring och som är centrala för dess tredimensionella struktur. BRCA1-proteinet kan påverka histonernas möjlig-

het att binda till ett annat protein, ubiquitin, vars främsta funktion är att markera proteiner som ska brytas ned.

Författarna tillförde komplex av ubiquitin och histoner till celler som inte hade ett fungerande BRCA1-protein. Det visade sig då att området med repeterande sekvenser inaktiverades (dvs transkriptionen upphörde), vilket innebär att cellerna tedde sig som om BRCA1 var »intakt«.

Utifrån detta fynd drog man slutsatsen att BRCA1-proteinet utövar sin funktion främst genom att »tysta« områden i arvs massan och att detta sker genom att BRCA1-proteinet påverkar heterokromatin. Denna mekanism skulle kunna förklara flera av de tumorsuppressorfunktioner som BRCA1-proteinet tycks ha, konstaterar författarna.

Viktigt att notera är att i studien har BRCA1-genen slagits ut på båda kromosomerna hos djuren, medan forskning visat att kvinnor med bara en muterad gen och en gen intakt löper ökad malignitetsrisk. Studien förklarar heller inte varför det är just risken för malignitet i bröst och ovarium som främst påverkas av mutationer i BRCA1-proteinet.

Anders Hansen  
leg läkare, frilansjournalist

Zhu Q, et al. Nature. 2011;477:179-84.

## Ljumsbråcksrecidiv bör opereras med preperitoneal metod

**autoreferat.** Årligen opereras cirka 16 000 ljumsbräck i Sverige. 10 procent av dessa utgörs av recidivbräck. Resultat från Svenska bräckregistret (SBR) visar att risken att bli omopererad för recidiv är mer än dubbelt så stor vid recidivbräck som vid primära ljumsbräck.

Det är allmänt accepterat att recidivbräck ska opereras med nätförstärkning i ljumsken. Det kan utföras på två sätt: genom att nätet läggs antingen på framsidan i ljumskkanalen eller på baksidan av ljumsken (preperitonealt). Den förstnämnda metoden, sk Lichtensteinplastik, är den mest använda och den metod som är lättast att lära sig. De preperitoneala metoderna kan vara laparoskopiska eller öppna.

Den aktuella studien redovisar utfallet efter närmare 20 000 recidivoperationer registrerade i SBR under åren 1992–2008. Den kumulativa reoperationsincidensen och relativa risken för omoperation beräknades för olika operationsmetoder. Man kunde konstatera en signifikant lägre reoperationsincidens och risk för ny omoperation vid inläggning av ett preperitonealt nät än vid användning av övriga metoder. Studien visar att kvinnor har högre risk för omoperation än män om de opererats med en främre nätplastik. Orsaken härtill är den högre frekvensen av femoralbräck hos kvinnor.

Denna registerstudie analyserar det hittills största recidivbräcksmaterialet i litteraturen och visar att de preperitoneala nätmetoderna har den lägsta risken för ny reoperation. Studien ger stöd för att ljumsbråcksrecidiv bör opereras med dessa tekniker.

År 2008 opererades 60 procent av alla recidiv i Sverige med främre nätplastik. Detta indikerar ett stort behov av utbildning i de preperitoneala nätteknikerna.

Dan Sevonius  
överläkare, VO kirurgi,  
Skånes universitetssjukhus, Lund

Sevonius D, et al. Br J Surg. 2011;98:1489-94.

»Denna registerstudie analyserar det hittills största recidivbräcksmaterialet i litteraturen...«