

Genterapi mot brist på alfa-1-antitrypsin

I Nature har en grupp forskare tagit ett steg närmare genterapi vid alfa-1-antitrypsinbrist.

Alfa-1-antitrypsinbrist är en autosomal, recessiv genetisk sjukdom som beror på otillräcklig produktion av akutfasproteinet alfa-1-antitrypsin, som skyddar cellerna mot nedbrytande proteaser. Sjukdomen upptäcktes av forskare i Lund i början av 1960-talet och manifesteras i bla lever (risk för cirrosutveckling) och lungor (risk för emfysem). Ett stort antal mutationer i genen för proteinet finns beskrivna.

I den nu aktuella studien har man utgått från inducerade pluripotenta stamceller (iPS-celler) som skördats från hudbiopsier från patienter med alfa-1-antitrypsinbrist. Med hjälp av en modifierad molekyl kallad zinkfingernukleas har man lyckats klyva genen vid platsen för mutationen och därefter satt in en bit »fungerande« DNA (kallad piggyBac). Detta har gjorts på båda kro-

mosomerna. Patienter med alfa-1-antitrypsinbrist är som bekant homozygota för den skadade genen. Runt 11 procent av stamcellerna hade rätt DNA-sekvens på båda kromosomer efter ingreppet.

Författarna har därefter lyckats inducera de »lagade« stamcellerna till att bli leverceller. Några leverceller i egentlig mening är det inte fråga om, snarare celler med vad som anges som »hepatocytlika egenskaper«, vilket innebär att de kan lagra glykogen, utsöndra albumin och har cytokrom P450-aktivitet. Dessa hepatocytlika celler har författarna sedan transplanterat till möss med alfa-1-antitrypsinbrist. Det visade sig att cellerna började producera alfa-1-antitrypsinproteinet efter ett par veckor.

Inducerade pluripotenta stamceller har en intressant potential då de, i alla fall teoretiskt, bör kunna användas för att

skapa celler som kan ersätta celler som förstörts. Alternativt, och som i detta fall, kan de modifieras till egenskaper som bärarens celler saknar. En svårighet med metoden är att inducerade pluripotenta stamceller tenderar att mutera, och för att säkerställa att så inte skett genomfördes en sekvensering av cellernas arvsmassa innan de återfördes till levern. Dessutom var det bara ett fåtal celler (dvs de transplanterade cellerna) i mössens lever som faktiskt producerade alfa-1-antitrypsin.

Men även om den aktuella studien bara visar mycket prematura resultat och dessutom har gjorts på möss så är den principiellt intressant då den visar att autolog stamcellsbaserad genterapi faktiskt tycks kunna fungera.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Yusa K, et al. Nature. 2011;478:391-4.
doi:10.1038/nature10424

Strålning efter kirurgi minskar risken för återfall i bröstcancer

Kvinnor som opereras för bröstcancer med bröstbevarande kirurgi och som genomgår strålbehandling efter ingreppet löper minskad risk att drabbas av återfall jämfört med kvinnor som genomgått samma ingrepp men inte strålbehandlats. Det visar en studie som presenteras i Lancet.

Artikeln beskriver en metaanalys som omfattar 17 olika studier, samtliga påbörjade före år 2000. Totalt omfattar dessa studier 10 871 kvinnor med bröstcancer som opererats med bröstbevarande kirurgi.

Resultaten kan sammanfattas med att bland de kvinnor som inte strålbehandlades efter operation hade 35,0 procent drabbats av återfall i sjukdomen efter tio år, vilket ska jämföras med 19,3 procent bland strålbehandlade. Även vad gäller mortalitet i sjukdomen noterades skillnader, dock inte lika uttalade. 15 år efter operationen hade 25,2 procent av de kvinnor som inte strålbehandlats avlidit till följd av sin malignitet jämfört med 21,4 procent av de strålbehandlade.

Riskminskningen av strålning vad gäller risk för återfall var särskilt uttalad under det första året efter operation. Strålning var därtill särskilt effektiv för kvinnor med bröstcancer som hade



Foto: Javier Larrea/AGE/Scampix

Även om de nyare studier där tamoxifen använts visade något lägre riskreduktion skyddar sannolikt strålning fortfarande mot ny bröstcancer.

spridit sig till omgivande lymfkörtlar (node-positive). Bland dessa drabbades 42,5 procent av de strålbehandlade av återfall inom tio år jämfört med 63,7 procent av de icke-strålbehandlade. Totalt avled 42,8 procent av kvinnorna med spridning till lymfkörtel inom 15 år

jämfört med 51,3 procent av de icke-strålbehandlade.

Strålning gav dock även skydd vid bröstcancer som inte spridit sig till omgivande lymfkärl (node-negative); av de strålbehandlade drabbades 15,6 procent av återfall inom tio år jämfört med 31,0 procent av de icke-strålbehandlade. Totalt avled 17,2 procent av de strålbehandlade med en bröstcancer som inte spridit sig till omgivande lymfkörtel jämfört med 20,5 procent av de icke-strålbehandlade.

Författarna understryker att mycket hänt under perioden sedan studien påbörjades, bland annat har kirurgin utvecklats. De noterade att riskreduktionen av strålning var något lägre i nyare studier där tamoxifen använts i ökad utsträckning. Detta innebär sammantaget att det är oklart om resultaten skulle bli desamma i dag. I en kommentar till artikeln, även den i Lancet, konstateras dock att strålning sannolikt skyddar mot återfall i bröstcancer efter bröstbevarande kirurgi även i dag.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2011;378:1707-16.
doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2