

Sirtuiner kopplade till åldrande

Ett protein av typen sirtuiner kan kopplas till åldrande. Det visar en studie som presenteras i *Nature*. Sirtuiner är en grupp enzymer som tidigare visats vara inblandade i ett flertal flera olika biologiska mekanismer, däribland reglering av transkription och metabol kontroll. Forskning har även indikerat att de skulle kunna påverka åldrandet genom reglering av HSF-1 (heat shock factor 1), som är central för cellens svar på stress.

Det är just kopplingen till åldrande som undersökts i den aktuella studien. Forskarna visar nämligen att överuttryck av sirtuin 6 (SIRT6) leder till att möss lever längre; livstiden förlängdes med ca 15 procent. Detta gäller dock bara hannar, för honor noterades ingen påverkan på livslängden.

Forskningen är en uppföljning av en studie som presenterades för ett par år sedan i tidskriften *Cell*. I den visades att möss som saknar SIRT1 har kortare livslängd än normalt. Tidigare publicerad forskning på blä jäst och flugor har visat att sirtuiner kan påverka livslängden, nu har det således även visats på möss. I en kommentar som presenteras i *Nature* skulle en möjlig förklaring vara att SIRT6 skyddar mot tumörutveckling, men detta är ännu spekulationer: mekanismen/erna genom vilken livslängden påverkas av enzymet återstår att klarlägga.

Sirtuiner har blivit ett stort forskningsfält. Som exempel kan nämnas en nyligen publicerad studie i *Nature Medicine* där SIRT1 kopplades till Huntingtons sjukdom (refererad i LT nr 13/2012, sidan 668). Fältet har också visats stort intresse av läkemedelsindustrin. Exempelvis förvärvades ett bioteknikbolag som framför allt sysslar med sirtuiner för ett par år sedan av läkemedelsbolaget Glaxo Smith Kline. Prislappen landade på fem miljarder kronor. Konkreta farmakologiska applikationer baserade på rönen återstår dock att visa. Som bekant finns det åtskilliga exempel på forskningsfält som snabbt blivit populära med stora forskningsinvesteringar från industrin som följd men där resultaten sedan uteblivit.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Kanfi Y, et al. *Nature*. 2012;483:218-21.
doi: 10.1038/nature.2012.10815

Dödligheten i mässling har sjunkit

Dödligheten i mässling har sjunkit markant under det senaste decenniet: från 535 300 dödsfall per år under 2000 till 139 300 dödsfall under år 2010. Det visar beräkningar som presenteras i *Lancet*. Siffrorna innebär att dödligheten på global basis sjunkit med 74 procent under det senaste decenniet.

Den främsta orsaken till detta är omfattande kampanjer för att få allt fler människor världen över att vaccinera sig. Vårt att understryka är dock att siffrorna är estimerade baserade på en statistisk modell och inte hämtade från dödsorsaksregister.

Även om den globala bilden visar på stora framsteg finns undantag. I Indien återstår fortfarande mycket att göra. Landet svarar för närmare hälften (47 procent) av alla dödsfall i mässling, vilket ska jämföras med Afrika som helhet, där 36 procent av dödsfallen sker. I Europa och USA sker för övrigt mindre än en procent av alla dödsfall i mässling. Bristande vaccination tros vara en av förklaringarna till problemen i Indien. Vaccinationsgraden i landet uppgick år 2010 till 74 procent, vilket kan jämföras med Europa och USA, där vaccinationsgraden är 97 respektive 95 procent.

Tumörer genetiskt heterogena

Att analysera genetiska förändringar i en tumör ger information som kan användas för att skräddarsy behandling utifrån tumörens karakteristika. Detta är ett exempel på sk individanpassad medicin. Men nu visar en studie i *New England Journal of Medicine* att tumörer tycks vara mer heterogena genetiskt än man hittills trott.

Författarna har tittat på fyra patienter med metastaserad njurcancer. Man har tagit multipla prov från både tumörer och metastaser och analyserat dessa genetiskt. Totalt togs och analyserades 30 prov från de fyra patienterna. Man analyserade primärtumörer och metastaser från två patienter särskilt noga och fann att drygt 60 procent (63 respektive 68 procent) av samtliga mutationer i den givna tumör inte fanns bland alla tumörproven. En slutsats man kan dra av

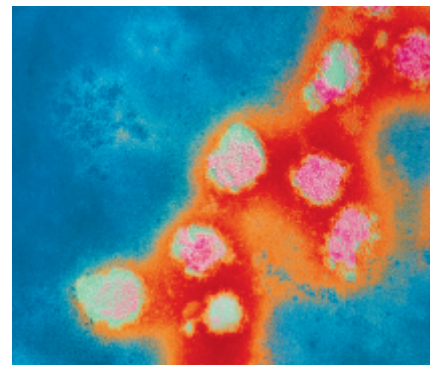


Foto: SPL/IBL

WHO:s mål att helt utrota mässling har skjutits på framtiden.

Under perioden 2000–2007 gjordes stora satsningar för att få bukt med mässling globalt. Satsningarna bar, som nämnts, frukt och resulterade i att WHO år 2008 satte det ambitiösa målet att reducera antalet dödsfall i mässling med 90 procent mellan åren 2000 och 2010. Den målsättningen tycks man således inte ha uppnått.

I förlängningen är målet att helt utrota mässling: av WHO:s fem regioner har fyra, alla utom sydöstra Asien, nu satt som mål att sjukdomen ska vara helt utrotad senast år 2020. Författarna betonar behovet av metoder för att de facto mäta mortaliteten, inte bara estimerade, nu när man satsar på att helt utrota sjukdomen.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Simons E, et al. *Lancet*. Epub 24 apr 2012.
doi: 10.1016/S0140-6736(12)60522-4

detta är således att det finns en risk att man missar mutationer om man bara tar ett prov från tumören, vilket i sin tur kan ge felaktig information om hur behandlingen ska skräddarsys och om prognosen.

En konsekvens av de aktuella fynden är att man bör ta flera prov från varje tumör för att skapa sig en komplett bild av tumörens genetiska karakteristika. Att olika typer av mutationer kan finnas inom en och samma tumör och dess metastaser är känt sedan tidigare. Den nu aktuella studien är dock en av de första där man systematiskt analyserat detta.

Anders Hansen
leg läkare,
frilansjournalist

Gerlinger M, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:883-92.

Postoperativ smärta efter ljumskbråckskirurgi: behandlingsrekommendationer från PROSPECT

autoreferat. Smärta efter ljumskbråckskirurgi kan vara medelsvår till svår och resultera i förlängd vårdtid, oplanerad inläggning på sjukhus och fördröjd återgång till ett normalt vardagsliv. Även bristfälligt behandlad postoperativ smärta antas kunna utgöra en riskfaktor för långvarig smärta.

En genomgång av litteraturen har visat att 11 procent av patienterna har kronisk smärta efter ljumskbråckskirurgi. Dessutom upplevde cirka en tredjedel att smärta begränsade deras dagliga aktiviteter (ADL-funktioner). Flera metoder, inkluderande olika farmakologiska strategier, har använts för att behandla smärta efter ljumskbråckskirurgi. Vad som är den optimala evidensbaserade smärtbehandlingen är emellertid fortfarande oklart. Någon allmänt accepterad konsensus finns alltså inte.

Bakom PROSPECT (Procedure-specific postoperative pain management) står en internationell grupp av anestesiologer och kirurger som sammanställer evidensgraderade rekommendationer för postoperativ smärtbehandling.

Gruppen vänder sig mot synsättet »one size fits all«. Smärtan kan inte behandlas på samma sätt efter tex omfattande knäkirurgi, torakotomi och hys-

terektomi. Rekommendationerna är därför utformade för olika typer av kirurgi och grundas på evidens från systematiska kunskapssammanställningar och kliniska erfarenheter (<<http://www.postoppain.org>>). Epidural smärtbehandling rekommenderas tex inte efter total knä-höftplastik, laparoskopisk kolorektalkirurgi ellerolecystektomi. Även om metoden är erkänt effektiv är förhållandet risk-nytta inte optimalt.

Ett av huvudfynden i denna översikt var att regional blockad av n ilioinguinalis, n iliohypogastricus och n genitofemoralis gav signifikant bättre effekt än andra metoder (evidensgrad 1). Detta kan göras både som en del i en kombinerad teknik med eller utan särinfiltration eller som tillägg till generell eller spinal anesthesi. Således rekommenderas regional analgesiteknik till samtliga patienter som genomgår öppen ljumskbråckskirurgi (grad A-rekommendation). Kontinuerlig särinfiltration med kateterteknik visade sig ge förlängd analgesiduration och bör därför övervägas när så är möjligt.

Om regional teknik inte är möjlig är generell anesthesi att föredra framför centrala blockader (spinal- eller epiduralblockad). Även om spinalblockad ger

utmärkt anesthesi och tidig postoperativ analgesi kan begränsningar i form av fördröjd mobilisering och urinretention påverka hemgång efter dagkirurgi.

Då opioidrelaterade bieffekter kan fördröja återhämtningen bör icke-opioider (paracetamol, NSAID och specifika COX-2-hämmare) användas (grad B-rekommendation). Dessa bör kompletteras med svaga opioider vid låg till medelsvår smärta (VAS <50 mm) (grad B), och med starka opioider vid medelsvår till svår smärta (grad B).

PROSPECT-rekommendationerna omfattar både olika evidensbaserade smärtbehandlingsalternativ och kirurgisk teknik. Rekommendationerna är avsedda för direkt klinisk tillämpning och omfattar för närvarande nio olika kirurgiska procedurer: torakotomi,olecystektomi, kolonkirurgi, omfattande bröstkirurgi (icke-kosmetisk), total knäplastik, total höftplastik, hysterektomi och hemorrojddkirurgi.

Narinder Rawal

professor, ANIVA-kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

Joshi GP, Rawal N, Kehlet H; on behalf of the PROSPECT collaboration. Br J Surg. 2012;99:168-85.

Reglering av dygnsrytmen – inte bara en fråga om ljus

Suprakiasmatiska kärnan (SCN) är ett område i hypotalamus som spelar en viktig roll när det gäller reglering av vår dygnsrytm. Det finns ljuskänsliga neuron i SCN som reglerar dygnsrytmen på basis av hur ljust eller mörkt det är. Kunskapsläget på molekylär nivå har stärkts under senare år. Bland annat har det visats att de nukleära receptorererna REV-Erb-alfa och -beta uttrycks i neuron i SCN. Dessa påverkar dygnsrytmen och har visats kunna påverka uttrycket av ett antal olika gener. De molekylära mekanismerna genom vilka detta sker är långt ifrån klarlagda, men sannolikt regleras de nukleära receptorererna inte bara av ljus.

Nu presenteras en amerikansk studie kring REV-Erb-alfa i Nature. Den kommenteras dessutom i sektionen Nature News. I studien har man använt sig av en molekyl som binder till receptorn.



Olika ljusförhållanden påverkade djurens aktivitetsnivå på olika sätt.

Foto: Håkan Bergkvist/IBL

Denna har givits till möss i tolv dagar. En grupp djur befann sig i konstant mörker i tolv dagar då de gavs substansen. En annan grupp djur utsattes för cykler av ljus och mörker: tolv timmar mörker, tolv timmar ljus. Det visade sig att aktivitetsnivån skilde sig markant mellan djuren som utsattes för olika ljusförhållanden trots att alla djur fått substansen. Djur som fått substansen och som utsattes för både ljus och mörker i tolvtimmarsintervall uppvisade en aktivitet som var förskjutet ett par timmar (dvs en dygnsförskjutning) jämfört med djur i samma ljus-mörkercykel

som inte fått behandling. Ett helt annat mönster noterades för djur som fick substansen och som levde i mörker. Dessa var betydligt mer passiva än djur i mörker som inte fått substansen.

Läkemedelsindustrin har visat intresse för REV-Erb-alfa och -beta och hoppas att man baserat på receptorerna ska kunna utveckla ett läkemedel mot västvärldsakomman jetlag. Men de nu aktuella fynden innebär att det kan vara mer komplicerat än man tidigare trott att skapa ett sådant läkemedel då man i stor utsträckning måste ta hänsyn till omgivande ljusförhållanden eftersom detta tycks ha en markant påverkan på preparatets effekt.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Cho H, et al. Nature. 2012;485:123-7. doi:10.1038/nature11048