

Fler spontana genförändringar hos barn till äldre fäder

I Nature presenteras en uppmärksam studie kring kopplingen mellan mutationer i arvsmassan hos barn och föräldrarnas ålder. Studien har gjorts på Island och bygger på en komplett analys av genomet hos 78 barn och deras båda föräldrar. 44 av barnen hade en autismspektrumstörning, medan 21 hade schizofreni.

Forskarna har letat efter de novo-mutationer i arvsmassan hos barnet, dvs mutationer som inte återfinns hos mamman eller pappan och som måste ha uppstått spontant i spermien, ägget eller embryot. Författarna visar att pappans ålder då var kopplad till antalet de novo-mutationer. En 20-årig pappa överför i genomsnitt 25 nya mutationer, medan en 50-årig pappa genomsnittligt överför 65 mutationer. Studien visar att för varje år äldre fadern är ökar antalet de novo-mutationer med i genomsnitt två. De novo-mutationer hos barnet ökade även i takt med mammans ålder, men kopplingen mellan ålder och mutationsfrekvens var betydligt tydligare för män, som tycks föra över cirka fyra gånger fler mutationer till barnen vid stigande ålder än kvinnor.

De allra flesta av dessa mutationer är naturligtvis betydelselösa, men det finns en risk att de sker inom områden i genomet som påverkar risken för sjukdom. Författarna nämner att autism och schizofreni är två sjukdomar där risken kan öka vid mutationer och därmed om pappan har hög ålder. Värt att nämna är att det finns tidigare publicerade material som också stöder att ris-



Ju äldre fadern var, desto fler mutationer sågs i arvsmassan hos de undersökta barnen.

Foto: SPL/IBL

ken för autism ökar ju äldre fadern är.

På Island har medelåldern för nyblivna pappor ökat stadigt och uppgår i dag till 33 år, och författarna betonar att det faktum att medelåldern för fäder ökar kan ha bidragit till den ökning av antalet barn med autism som setts på Island och i många andra länder. De betonar dock att pappornas stigande ålder sannolikt inte är hela förklaringen utan att faktorer som förändrad diagnostik också kan ha bidragit.

Studien är inte den första som görs kring sambandet mellan föräldrarnas ålder och risken för mutationer. I de tidigare undersökningarna har man dock analyserat en mindre del av arvsmassan, medan denna studie avser analys av hela genomet. Hittills har främst risker kopplade till hög ålder hos mamman, såsom för Downs syndrom, varit i fokus, vilket är orättvist, menar författarna, som vill se att blickarna också riktas mot risker förknippade med hög ålder hos pappan. Studien har blivit mycket uppmärksammat internationellt, inte minst i icke-medicinska medier.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Kong A, et al. Nature. 2012;488(7412):471-5.
doi: 10.1038/nature11396

Citokolin har ingen effekt mot stroke

Citikolin (cytidindifosfatkolin) är ett läkemedel som används i flera länder vid ischemisk stroke då substansen tros ha neuroprotektiva egenskaper. Bland annat tycks den stimulera syntesen av acetylkolin och tros dessutom kunna påverka balansen av fria fettsyror.

Mindre studier har indikerat att citikolin skulle kunna begränsa skadan vid ischemisk stroke. Nu har evidensen undersökts i en mer omfattande studie som presenteras i Lancet. Studien har gjorts vid 59 centra i Tyskland, Spanien och Portugal och omfattar totalt 2 298 patienter med akut ischemisk stroke. Deltagarna har, vid sidan av ordinarie behandling, lottats till behandling med citikolin eller placebo som gavs intravenöst inom 24 timmar från symtomdebut. Efter tre dagars intravenös tillförsel (1000 mg två gånger per dygn) gick man över till sex veckors tablettbehandling (500 mg två gånger per dag).

Totalt lottades 1148 patienter till behandlingsgruppen, medan 1150 utgjorde obehandlade kontroller. Efter sex månader undersöktes patienternas eventuella neurologiska sequelae utifrån skalorna National Institutes of Health stroke score, Barthel index och Modified Rankin score. Resultaten kan sammanfattas med att man inte noterat några statistiskt säkerställda skillnader mellan behandlings- och kontrollgruppen vare sig vad gäller effekt eller biverkningar (bla intrakraniella blödningar), vilket således innebär att preparatet tycks ofarligt men verkningslöst vid ischemisk stroke.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Dávalos A, et al. Lancet. 2012;380:349-57.

Antikroppspreparat bromsar malignt melanom

I Lancet presenteras en fas 3-studie där ett antikroppspreparat prövats på 250 patienter med metastaserat malignt melanom. Hos samtliga patienter hade tumören en mutation i genen BRAF, som förekommer i drygt hälften av alla fall av malignt melanom.

Preparatet går under namnet dabrafenib och verkar genom att hämma muterat BRAF. Det ges i tablettform (150 mg/dag), och effekten har jämförts med den av cytostatika (dakarbazin), som ges var tredje vecka. 187 patienter gavs anti-

kroppen och 63 cytostatika. Progressionsfri överlevnad var primärt effektmått och var något längre för antikroppspreparatet, 5,1 månader, mot 2,7 månader för cytostatika. Data över total överlevnad har ännu inte presenterats. Biverkningar var vanligare bland antikroppsbehandlade, däribland hudrelaterade (som var vanligast), yrsel och huvudvärk.

Flera studier har presenterats kring antikroppspreparat mot melanom med BRAF-mutation. Tidigare i år publicerades en uppmärksam fas 2-undersökning (refererad i Läkartidningen nr 17-18/2012, sidan 873) där antikroppen vemurafenib visade sig ge förlängd överlevnad vid metastaserat malignt melanom. I en kommentar till den nu aktuella artikeln spekuleras över om de överlevnadsdata som så småningom kommer att presenteras för dabrafenib har förutsättningar att vara i samma nivå som de för vemurafenib.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Hauschild A, et al. Lancet. 2012;380(9839):358-65.