

Att finna nålar i en höstack – genvarianter och risken för läpp-, käk- och gomspalt

Isolerad läpp-, käk- och/eller gomspalt (LKG) är en av de vanligaste medfödda missbildningarna. Ungefär 100 barn föds årligen i Sverige med LKG. Trots stora insatser för att kartlägga de underliggande faktorerna är genesen till största delen okänd. LKG uppvisar, precis som andra vanliga missbildningar, sällan något tydligt nedärvningsmönster då uppkomstmekanismen är multifaktoriell. Såväl ärftlighet som miljö har identifierats som riskfaktorer.

Kartläggningen av det humana genomet har visat att det finns en stor variation i genstruktur mellan individer. Genom att jämföra olika genvarianters nedärkning i familjer med missbildningsförekomst kan man identifiera kromosomala regioner som påverkar missbildningsrisken. Associerade missbildningar förekommer i ungefär 30 procent av fallen av LKG. Tre gener med mutationer har identifierats knutna till den gruppen (MSX1 muscle segment specific homeobox gene 1, FGFR1 fibroblast growth factor receptor 1, IRF6 interferon regulatory factor 6).

I sig är dessa mutationer ovanliga och beräknas svara för endast 5 procent

av fallen. En av dessa gener (IRF6) ger upphov till Van der Woudes syndrom. Hos 15 procent av patienterna med mutationer i IRF6 saknas dock de karaktäristiska »groparna« i underläppen. Det har föranlett den refererade studien där man letat efter en association mellan genetiska variationer i IRF6-genen, s k polymorfier, och förekomsten av LKG. Totalt har 8 003 individer från Asien, Europa och Sydamerika studerats.

En av de studerade polymorfier, som resulterar i ett aminosyrabyte i den proteinbindande delen av IRF6 (V274I), har kunnat associeras med ökad förekomst av LKG. Trots att denna association är relativt svag har den viktiga implikationer för fortsatt forskning. Patientmaterial kan nu delas upp med avseende på 274-polymorfistatus, vilket i sin tur kan underlätta identifieringen av fler sjukdomsassocierade gener.

Ola Larson

ola.larson@karolinska.se

Filip Farnebo

Zucchero TM, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med.* 2004;351(8):769-80.

Sentinel node-biopsi behöver inte ifrågasättas

Intralymfatisk metastasering, såsom lymfkörtelmetastaser, in transit-metastaser och satellitmetastaser, är viktiga prognostiska faktorer vid malignt melanom och har samma prognostiska betydelse. Enbart in transit-metastaser har samma prognos som 2–3 lymfkörtelmetastaser.

Under 1990-talet har sentinel node-biopsi utvecklats som ett verktyg att med små biverkningar och hög precision bestämma tumörstatus i regionala körtelstationer. Där det används har det blivit den viktigaste prognostiska faktorn för malignt melanom.

Farhågor har framförts att sentinel node-biopsi skulle kunna öka risken för in transit-metastasering.

I denna icke randomiserade studie jämförs under samma tidsperiod 61 sentinel node-positiva patienter med 60 patienter, körtelutrymda efter palpabla körtelmetastaser. Tjugotre procent av sentinel node-positiva patienter fick in transit-metastaser jämfört med 8 procent av dem med palpabla metastaser (P=0,027), varför författarna ifrågasätter sentinel node-biopsi som rutin.

Dock hade sentinel node-patienterna

tjockare tumörer, 3,8 mm vs 2,9 mm (P=0,023), som oftare var ulcererade, 48 procent vs 22 procent (P=0,003), än kontrollpatienterna.

Ökande Breslow-tjocklek och ulceration är prediktorer för in transit-metastasering. Uppgift saknas om hur omfattande lymfkörtelmetastaseringen var i de båda grupperna, något som kan ha betydelse. Relevansen i jämförelsen måste således ifrågasättas. Morton och medarbetare har funnit, i en tidig analys av den randomiserade MSLT-studien, att sentinel node-biopsi inte ökar risken för in transit-metastasering.

Fyndet i den refererade studien innebär inte att sentinel node-biopsi behöver ifrågasättas. Sentinel node-biopsi bör fortsatt vara rutin vid primär behandling av malignt melanom, och patienterna bör prospektivt följas avseende recidivmönster, något som redan pågår genom regionala onkologiska centra.

Jan Mattsson

jan.e.mattsson@vgregion.se

Estourgie SH, et al. High incidence of in-transit metastases after sentinel node biopsy in patients with melanoma. *Br J Surg.* 2004;91(10):1370-1.

Barn, sex och etik

Som läkare kan man inte utan vidare studera patienter eller frivilliga försökspersoner. Även en enkel undersökning behöver granskas av en etisk kommitté. Att få etiskt tillstånd har blivit allt svårare och kostar dessutom en del pengar. Syftet med en detaljerad etisk granskning, att värna om människors integritet och bromsa mindre genomtänkta



Josef Milerad

medicinsk chefredaktör

studier, är vällovligt. Å andra sidan kan en alltför ingående kontroll i praktiken bli ett forskningshinder. I flera länder är detta redan ett problem.

Samma krav på etisk granskning finns inte inom humanistisk forskning. Som kulturarbetare har man nära nog obegränsad frihet att studera medmänniskor och sammanställa sina observationer.

Det statliga Dramatiska Institutet kan därför låta eleverna driva ett projekt för 6–10-åringar om att »utforska kärlek, sin kropp och sexualitet« (www.dramainst.se). Några besvärande frågor kring etiken och de medverkandes lämplighet och kompetens behöver inte ställas.

Det finns faktiskt goda medicinska skäl att studera barns sexualitet, inte minst för att veta vad som är normalt och vad som kan vara konsekvenser av otillbörlig påverkan.

En barnpsykiater skulle knappast få etiskt tillstånd för att på samma sätt som i teaterprojektet få observera barns reaktioner på erotiskt eller sexuellt färgat material. Det skulle uppfattas som integritetskränkande.

Naturligtvis är det en väsensskillnad mellan konst och forskning även om detta numera så omskrivna teaterprojekt faktiskt kallats »research« av de medverkande.

Varför teaterlever kan ägna sig åt det som är alltför känsligt för medicinsk personal med professionella kunskaper och syften är en intressant etisk fråga.

josef.milerad@lakartidningen.se