

Valproinsyra vid schizofreni – epigenetik i praktiken

Schizofreni förmodas bero på en komplex interaktion mellan generna och miljön. För att lindra symtomen används idag flera typer av läkemedel. Ett läkemedel som används i kombination med traditionella antipsykotiska läkemedel är valproinsyra som kan påverka det som kallas epigenetiken, det vill säga lätta på ihoppackningen av DNA så att generna blir mer tillgängliga.

I mitten av 1900-talet ansågs schizofreni bero på svagheter i personligheten eller på störd relation mellan mor och barn. Samtidigt letade forskarna efter ärftliga faktorer bakom sjukdomen. Man letade i generna efter specifika mutationer, som man hoppades skulle revolutionera diagnostiken och behandlingen.

Det finns en stark genetisk faktor för schizofreni; individer med en nära släkting med schizofreni har en signifikant ökad risk (10–15 procent) för att själva drabbas, jämfört med den övriga befolkningen (1 procent). Trots det verkar inte nedärvningen av sjukdomsframkallande gener omfatta hela sanningen. Studier på enäggstvillingar visar att risken för en tvilling att drabbas »bara« är cirka 50 procent om den andra tvillingen är sjuk, trots att de har exakt samma gener [Am J Med Genet 2000;97:12-7, Theor Med Bioeth 2000;21:191-215]. Detta tyder på en komplex interaktion mellan generna och miljön, vilket kan göra tvillingarna mer och mer olika ju äldre de blir.

Idag tror man att genetiska faktorer tillsammans med miljöfaktorer, till exempel svält eller virusinfektioner under fosterstadiet eller användande av droger bidrar till utvecklandet av schizofreni. Troligtvis är det samspelet mellan flera olika gener och



I cellstudier har valproinsyra visat sig aktivera gener som kan vara nedreglerade vid schizofreni.

Illustration: Jessica Romberg

miljön runt omkring oss som påverkar sjukdomsförloppet.

Hur aktiv en gen är bestäms av både genetiska faktorer, dvs den regulatoriska DNA-sekvensen och icke-genetiska faktorer. De icke-genetiska faktorerna kallas epigenetiska faktorer, där »epi« just betyder »bortom« eller »utöver« de DNA-kodande faktorerna. Eftersom alla kroppens celler innehåller samma information, behöver varje specifik celltyp mekanismer för att reglera vilka gener som är aktiva i till exempel en levercell respektive en muskelcell. Flera mekanismer, däribland epigenetiska, kontrollerar att endast de gener som cellen behöver just då är aktiva. De epigenetiska modifieringarna kan liknas vid ett cellminne och förs vidare till dottercellerna vid en celledelning. Men de kan även förändras beroende på miljöfaktorer.

Varje cell innehåller genetisk information i form av 2–3 meter DNA som måste packas ihop på rätt sätt för att få plats i cellens kärna. Den dubbelsträngade DNA-molekylen tvinnar sig runt histonproteiner och packas ihop till en tät struktur som kallas kromatin. Längre trodde man att histonproteiner gav kromatinet en statisk struktur, men idag vet man att modifieringar (acetyleringar, fosforyleringar, metyleringar m m) av histonproteiner spelar en avgörande roll i regleringen av en gens aktivitet genom att antingen öppna eller stänga igen kromatinstrukturen. Metylering av cytosin, en av byggstenarna i DNA, förknippas ofta med en sänkning av genaktiviteten, troligtvis på grund av att metyleringen lockar till sig histondeacetylaser (HDAC). HDAC avlägsnar acetyleringar från histoner, vilket leder till mer tätt packat kromatin

där genen är oåtkomlig för det transkriptionella maskineriet.

Eftersom vissa epigenetiska förändringar är reversibla och påverkas av faktorer som diet, droger, åldrande m m kan man påverka kromatinstrukturen med kemiska substanser. Valproinsyra, som egentligen är ett anti epilepsiläkemedel, påverkar kromatinstrukturen. Den hämmar HDAC [Embo J 2001;20:6969-78] och kromatinet bibehåller sin öppna, aktiva struktur. På så sätt kan man aktivera gener som tidigare stängts av.

I cell- och djurstudier har behandling med valproinsyra visat sig öka uttrycket av både RELN- och GAD67-generna [Nucleic Acids Res 2002;30:2930-2939, Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:17095-100], vilka kan vara nedreglerade vid schizofreni. Studier har visat ett minskat uttryck av RELN och GAD67-mRNA med upp till 50 procent i hjärnan hos schizofrena patienter jämfört med normala personer [Am J Psychiatry 2006;163:540-2, Arch Gen Psychiatry 2000;57:1061-9]. RELN uttrycks i hjärnan under utveckling, men även i den vuxna hjärnan. Proteinet är viktigt för bland annat neuronal migration och cellsignalering medan GAD67 är involverat i GABA-syntesen.

Valproinsyra används idag för behandling av bipolär sjukdom och har dokumenterad effekt mot akuta maniska episoder. Man har även börjat använda valproinsyra i kombination med traditionella antipsykotiska läkemedel för behandling av schizofreni.

– I Europa har man av tradition använt litium istället för valproat, men mer och mer har valproat kommit att an-

vändas även här, säger Frits-Axel Wiesel, professor i psykiatri vid institutionen för neurovetenskap, Psykiatri, Ulleråker, Akademiska sjukhuset.

Enligt en nyligen genomförd Cochraneöversikt är det dock för tidigt att dra några slutsatser om effekten av att lägga till valproinsyra till antipsykotiska läkemedel vid schizofreni. De randomiserade studier som hittills gjorts visar inte på någon effekt av valproinsyra. Men på klinikerna används substansen med goda resultat i kombination med andra läkemedel för behandling av vissa kategorier av schizofreni.

– Valproat tillför inte något hos patienter utom förändringar i stämningsläget, men för psykotiska patienter med ett förhöjt stämningsläge har man nytta av att kombinera valproat med traditionella psykosläkemedel, säger Frits-Axel Wiesel. Inom kliniken behandlar man även aggressiva psykotiska patienter med kombinationen, då valproat stabiliserar stämningsläget.

Antalet studier om valproinsyra vid schizofreni och antalet deltagare är dock små, och författarna till Cochranerapporten efterlyser randomiserade långtidsstudier för att undersöka de kliniska effekterna av valproinsyra som komplement till traditionell behandling vid schizoaffectiv sjukdom samt schizofrena patienter med aggressiva episoder.

Pia Kotokorpi

doktorand i molekylär endokrinologi
på Karolinska institutet
och praktikant på LT

Premiär på webben – Valkompassen

Den 28 mars kommer det en nyhet på vår webbplats:

Valkompassen, ett underhållande test på var du står politiskt – allmänt men också i sjukvårdsfrågor.

Valkompassen hittar du på:

www.lakartidningen.se

Läkartidningen

Utmanande saklig