

# Mekanismer bakom genetisk reglering belönas med Nobelpris

**Upptäckten av RNA-interferens, då RNA-strängar bryter ner mRNA i cellen och därmed »tystar« gener, belönas med årets Nobelpris i fysiologi eller medicin. Det är bara fem år sedan det visades att mekanismen med RNA-interferens även finns hos däggdjur.**

För drygt åtta år sedan publicerade de två amerikanska forskarna Andrew Z Fire, professor vid Stanford University School of medicine, samt Craig C Mello, professor vid University of Massachusetts, sina resultat om hur dubbelsträngat RNA kan stänga gener i arvsmassan (Nature 1998;391: 806–11). För den upptäckten belönas nu de båda forskarna med Nobelpriset i fysiologi eller medicin. Det är endast fem år sedan som det visades att samma principer även styr däggdjurens genetiska reglering.

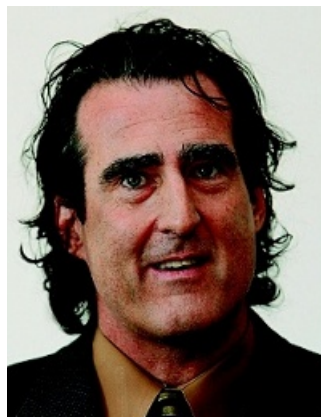
Idag är RNA-interferens ett viktigt verktyg inom den biologiska och medicinska

grundforskningen för att kartlägga geners funktion, och målsättningen är att principen även ska bli användbar som terapeutiskt verktyg. I djurmodeller har gener som leder till hög kolesterolhalt kunna stängas av genom att använda RNA-interferens.

**Upptäckten av RNA-interferens** gjordes i försök med rundmasken *Caenorhabditis elegans*. När forskarna Fire och Mellow sprutade in ett dubbelsträngat RNA, ett mRNA som kodar för ett protein som spelar en viktig roll för rörelseförmågan samt ett så kallat antisens-RNA, en molekyl som kan binda till motsvarande mRNA hos masken, fick avkomman ett ryckigt rörelsemönster. Även maskar som saknade muskelproteinet helt hade ett liknande beteende. Senare forskning visade att dessa dubbelsträngade RNA binder till ett proteinkomplex, kallat Dicer, som klyver RNA i mindre frag-

ment och som kopplas samman med ett annat proteinkomplex kallat Risc. En av de två RNA-strängarna elimineras, medan den andra fungerar som sökmolekyl och kopplar ihop Risc med cellens egna mRNA-molekyler som bryts ner. På så vis inaktiveras den gen som kodar för den aktuella mRNA-molekylen och det protein det kodar för.

RNA-interferens har stor betydelse för försvar mot virus bland lägre organismer, som inte har motsvarande immunsystem som exempelvis människan. Det är också viktigt för att styra genernas uttryck och cellernas funktion hos alla organismer. I en normal cell stängs gener



Årets Nobelpristagare i fysiologi eller medicin, Craig C Mello (t v), född 1959, och Andrew Z Fire, född 1960.

Foto: Arne Dedert/Scanpix



av genom att s k mikro-RNA, små RNA-molekyler som innehåller gensekvenser från olika delar av arvsmassan och som kan tvinna ihop sig till dubbelsträngat RNA, aktiverar RNA-interferensmaskineriet.

**Årets Nobelpris** i fysiologi eller medicin är dock till stor del ett fysiologipris, som belönar upptäckten av en mycket grundläggande biologisk princip i cellernas genreglerings-system. Från kunskapen om den till en klinisk tillämpbar metod för behandling av olika sjukdomar är steget långt.

– Upptäckten har egentligen lett till fler frågor än svar. Hur mycket av genernas aktivitet styrs exempelvis av RNA-interferens? säger Bertil Fredholm, professor i farmakologi vid Karolinska institutet och medlem i Nobelforsamlingen.

– Men att det finns en terapeutisk användning av detta är vi helt övertygade om. Processen finns ju med i cellerna hos alla organismer.

Ett problem som måste lösas är hur dubbelsträngat RNA ska kunna transporteras in i cytoplasman för att där binda till mål-molekylen. Försök med så kallat naket RNA har fungerat relativt

bra; det har även gjorts studier med virus som RNA-bärare. En fas I-studie med läkemedel mot åldersrelaterad makuladegeneration har visat att injicerat naket RNA tagits upp i målvävnaden (Cell 2006;126:231-5).

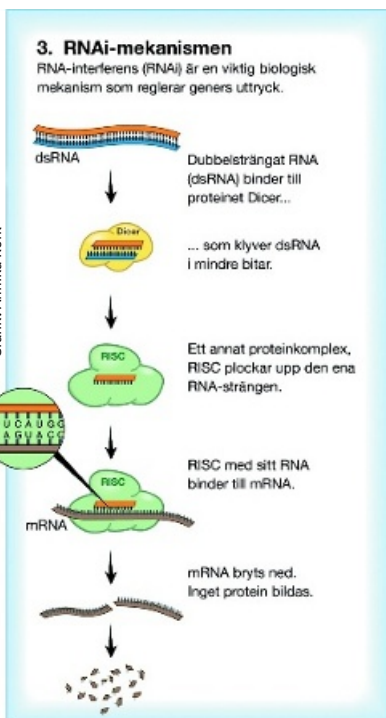
– Men så fort man använder virus blir det problematiskt, inte minst då det handlar om att begränsa tiden som det tillförda RNA:t ska uttryckas i cellen. Det finns mycket som fortfarande är oklart då det handlar om hur RNA:t på bästa sätt ska administreras till cellen, säger Bertil Fredholm.

**Bland andra tänkbara** svårigheter finns det faktum att RNA-interferens kan arvas till avkomman, vilket i teorin kan innebära problem om det på sikt används som exempelvis läkemedel.

– I början trodde man att RNA-interferens bara slog sönder RNA:t, men det ser ut som att det dessutom påverkar andra besläktade mekanismer. Om RNA-interferens kan nedärvas innebär det naturligtvis en risk så som terapi, men jag tror att sådana risker kommer att kunna identifieras och hanteras, säger Bertil Fredholm.

**Peter Örn**  
Frilansjournalist

© Nobelkommittén för fysiologi eller medicin.  
Grafik: Annika Röhl



# Själv mord bland läkare i Stockholm oroar

**Hög självmordsfrekvens bland läkarna i Stockholm oroar. Stockholms läkarförening vill ha handlingsprogram.**

Minst fyra självmordsfall har inträffat bland läkare i Stockholm hittills under 2006, två vid landstingets egna sjukhus, två vid sjukhus som landstinget har vårdavtal med.

Normalt inträffar mellan sex och åtta självmordsfall bland läkare i hela landet under ett helt år, enligt Danuta Wasserman, professor i psykiatri och självmordsprevention vid Karolinska institutet och chef för NASP, Nationellt och Stockholms läns landstings centrum för suicidforskning och prevention av psykisk ohälsa.

Stockholms läkarförening har därför tagit initiativ till dis-

kussioner med landstingsledningen och vill att landstinget upprättar ett handlingsprogram.

Inträffade fall behöver utredas för att se vilken betydelse arbetsplatsen haft, så att ytterligare fall kan förebyggas och personer i riskzonen identifieras, enligt Thomas Flodin, ordförande i Stockholms läkarförening.

Att fyra läkare i Stockholm tagit sitt liv hittills under 2006 är en hög siffra, enligt Danuta Wasserman.

– Det är mycket oroväckande och man borde göra en ny aktuell genomgång av självmordstalen i olika yrkesgrupper, säger hon.

**NASP gjorde under** sommaren en genomgång av 23 suicidstudier inom läkarkåren. Tre av dem gällde Sverige men ba-

serar sig på relativt gamla data. Genomgående är att läkare har en klart förhöjd självmordsfrekvens jämfört med befolkningen i övrigt. Och medan det bland befolkningen i övrigt är vanligare med självmord bland männen så är förhållandet det omvända bland läkarna. Kvinnliga läkare är alltså de som löper störst risk att ta sitt liv.

**Orsaker till de högre talen** är att depression och andra psykiska sjukdomar är vanligare bland läkare och att läkare bagatelliserar sina problem och sällan söker behandling. Tillgänglighet till självmordsmedel och missbruk är andra förklaringar. Ytterligare faktorer är stress och utbrändhet, i synnerhet hos kvinnor, enligt metaanalysen.

Elisabet Ohlin

## »Anmärkningsvärd« ohälsa på Karolinska Universitetssjukhuset

**Var sjunde läkare, något fler kvinnor än män, hade utsatts för mobbning det senaste halvåret. Och en dryg tiondel hade det senaste året umgåtts med självmordstankar, visar en undersökning vid Karolinska Universitetssjukhuset.**

Undersökningen ingår i projektet Houpe – Health and Organisation among University Physicians in four European countries – där också sjukhus i Norge, Island och Italien ingår.

Undersökningen, som initierades av sjukhusledningen

2002, genomfördes under sommarhalvåret 2005, ett och ett halvt år efter att sjukhusets omorganisering inleddes. Läkare anställda mer än ett år tillfrågades, drygt 1 800 läkare. 60 procent svarade.

Av de som svarat hade nästan var tredje någon gång haft självmordstankar, dock utan planer på att verkställa dem. Och 13 procent av männen och en tiondel av kvinnorna hade haft sådana tankar det senaste året. Siffrorna ligger inom men i överkant av spektret för den vuxna befolkningen i stort.

**Andelen utsatta** för mobbning, omkring 13 procent, ligger i nivå med resultatet för läkare i hela landet enligt Arbetsmiljöverkets senaste arbetsmiljöundersökning.

En femtedel av kvinnorna och 13 procent av männen hade någon gång sökt professionell hjälp för depression eller utbrändhet, visar studien.

Utbrändhet mäts i emotionell utmattning och likgiltighet inför arbetet. En tredjedel av kvinnorna och en dryg femtedel av männen är emotionellt utmattade. En knapp tredjedel av männen och en dryg femtedel av kvinnorna är likgiltiga inför arbetet.

– **Det är inte förvånande** men rätt så anmärkningsvärda resultat att rätt så många mår så dåligt, säger Thomas Flodin, ordförande i Stockholms läkarförening.

Elisabet Ohlin

elisabet.ohlin@lakartidningen.se

## HPV-vaccin nu godkänt i Sverige

Det första vaccinet mot humant papillomvirus, som kan förebygga livmoderhalscancer, har nu godkänts i Sverige. Beslutsprocessen blev oväntat kort inom EU-kommissionen, som godkände vaccinet Gardasil redan den 20 september och inte i början av oktober som planerat. Inom de närmaste veckorna lär vaccinet finnas tillgängligt i sjukvården.

– I och med att man förväntade att godkännandet skulle komma i oktober så är leveranserna till vaccinationscentraler försenade. Men när som helst bör det finnas till hands för de som vill vaccinera sig, säger Joachim Dillner, professor i virologi vid Lunds universitet, som arbetat med vaccinfrågan i europeiska sammanhang.

Men flera vaccinationscentraler och gynnottagningar som Läkartidningen kontaktar har ännu inte fått vaccinet. Inte heller gynnottagningen på Danderyds sjukhus.

– Nej, det finns inget här ännu och vi har inte ens diskuterat hur vi ska ge vaccinet, tillvägagångssätt och riktlinjer, säger Maria Ribestrand, chefsbarnmorska.

Agneta Borgström

## Svensk professor prefekt vid Harvard



Professor Hans-Olov Adami, Karolinska institutet, blir prefekt för epidemiologiska institutionen vid amerikanska Harvard School of Public Health.

Han kommer dock att behålla viss forskning vid Karolinska institutet. •

## LT rättar:

Förlaget Studentlitteratur och författarna Astrid och Per Björgell har varit överens inför de hittills fyra upplagorna av Jour-läkarboken, apropå notisen i LT nr 39 sid 2833 om att författarna belönats med ett upphovsrättsligt pris.

Det är först nu som författarna vill dra sig ur samarbetet. Förlaget säger dock nej med hänvisning till ett avtal. Frågan ska avgöras av domstol. •

**Läs mer** Läs även artikelserien *Läkarnas hälsa* LT nr 1–2, 3 och 4/2006. Se även kommentar på ledarsidan i detta nummer.