

RNA-interferens mot prionsjukdomar

RNA-interferens (RNAi) har blivit ett glödhet forskningsfält, inte minst efter att pionjärerna inom fältet, Andrew Fire och Craig C Mello, tilldelats 2006 års Nobelpris i medicin eller fysiologi.

RNAi är i korthet en metod att »tysta« gener, dvs att reglera ned aktiviteten. Försök att använda tekniken mot sjukdomar pågår, bl a har kliniska studier inletts där RNAi används mot makuladegeneration. Ett fält där tekniken ser lovande ut är prionsjukdomar som Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. I en studie som presenteras i tidskriften Journal of Cli-

nical Investigation, och som tidskriften Nature refererar till, har RNAi använts på möss.

Mössen, som infekterats med scrapie, som liknar Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, levde längre om forskarna med hjälp av RNAi slagit ut en gen som reglerar prioner. Problemet var att genen måste slå ut i en stor andel av djurens celler, minst 65 procent, för att få tillräcklig effekt.

För mössen åstadkoms detta genom injektioner in i hjärnan med en nål. Motsvarande procedur på människa skulle dock kräva så pass stora injektioner i

hjärnan att »motsvarande en trädgårds-slang måste opereras in i skallen«, uppger prionforskaren Adriano Aguzzi från Zürich till Nature. Försök pågår nu för att få den gynnsamma effekten att kvarstå även om en mindre del av djurens celler är påverkade av RNAi.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

J Clin Invest. 2006;116:3204-10. doi:10.1172/

JCI29236

Nature. doi:10.1038/news061127-15

Tyroxinbehandling ger säkrare graviditet hos eutyreoida kvinnor med TPO-antikroppar

Vid såväl hypo- som hypertyreos finns ökad risk för komplikationer i samband med graviditet, som svårigheter att bli gravid, ökat antal missfall och för tidig födsel. Mindre studier har visat en association mellan dessa fertilitetsproblem och antikroppar mot tyreoperoxid (TPO), som ofta ses som markör för autoimmun tyreoidasjukdom. Detta har noterats även hos eutyreoida kvinnor med TPO-antikroppar.

I en studie har Negro och medarbetare följt 984 gravida eutyreoida kvinnor. Glinoer kommenterar studien i samma nummer av Journal of Clinical Endocrinology. Av de gravida kvinnorna hade 115 (11,7 procent) positiva tyreoidaautoantikroppar i form av TPO-antikroppar (TAI-positiva). Av de TAI-positiva fick 57 (grupp A) tyroxin, 58 (grupp B) erhöill ingen behandling. De resterande 869 som var TAI-negativa (grupp C) utgjorde kontrollgrupp.

Tyroxinsubstitutionen gavs enligt ett fast schema: vid TSH <1,0 mIU/l erhöills 0,5 µg/kg/d tyroxin, vid TSH 1-2 mIU/l erhöills 0,75 µg/kg/d och vid TSH >2 eller höga titrar av TPO-antikroppar erhöills 1,0 µg/kg/d. Kvinnorna var i genomsnitt i vecka 10 när behandlingen inleddes. Dosen bibehölls oförändrad under hela graviditeten.

De TAI-positiva kvinnorna var i genomsnitt 2 år äldre, 30 år vs 28 år. De TAI-positiva hade också signifikant högre nivåer av TSH vid behandlingens inledning, 1,7 vs 1,1 mIU/l. Dessa nivåer steg i den obehandlade gruppen B till 3,5 efter partus. Då hade också 19 procent i grupp B TSH-nivåer över referensnivån 4,2 mIU/l. Även nivån av fritt T4 förändrades så att den sjönk successivt i grupp B

»Det mest intressanta fyndet var att andelen missfall minskade med 75 procent i grupp A jämfört med grupp B. Dessutom minskade andelen för tidigt födda i grupp A med 69 procent jämfört med grupp B.«

– från 14,6 ng/l till 10,2 ng/l efter partus – varav 53 procent hade nivåer under referensintervallet (9,3-18,0 ng/l). För grupp A och C sammanföll nivåerna av TSH och fritt T4 och kvarstod så fram till efter partus.

Det mest intressanta fyndet var att andelen missfall minskade med 75 procent i grupp A jämfört med grupp B. Dessutom minskade andelen för tidigt födda i grupp A med 69 procent jämfört med grupp B. Grupp A hade komplikationer i samma grad som kontrollgruppen C avseende missfall och för tidigt födda.

Mekanismen bakom dessa fynd är fortfarande oklar. Författarna spekulerar över att antikroppar mot TPO är en markör för en autoimmun störning, vilket leder till ökad risk för avstötning. En annan förklaring skulle kunna vara att en relativ brist på tyreoidahormon uppstår i en situation med ökade krav från mor och foster. En tredje mekanism kan vara att en latent autoimmun tyreoidasjukdom fördröjer konceptionen. Äldre kvinnor har ökad risk för komplikationer som missfall och för tidig födsel.

Om dessa fynd kan bekräftas i uppföljande studier, och särskilt i områden där jodsubstitutionen är adekvat (vilket vi tror att den är i Sverige), kan detta få till

(OBS! Detta är en rättad rubrik. Den ursprungliga var »Tyroxinbehandling med TPO-antikroppar ger säkrare graviditet hos eutyreoida kvinnor« Rättelsen införd 11 januari 2007.)

följd screening av asymtomatiska gravida inte bara för att detektera lindrig tyreoidarubbning utan även avseende förekomst av markör för autoimmun tyreoidasjukdom.

Jan Calissendorff

bitr överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Negro R, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2587-91.

Glinoer D. Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: Is thyroxine the answer? J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2500-2.

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30, och boka utrymme i Läkartidningen.

Läkartidningen

Utmanande saklig