

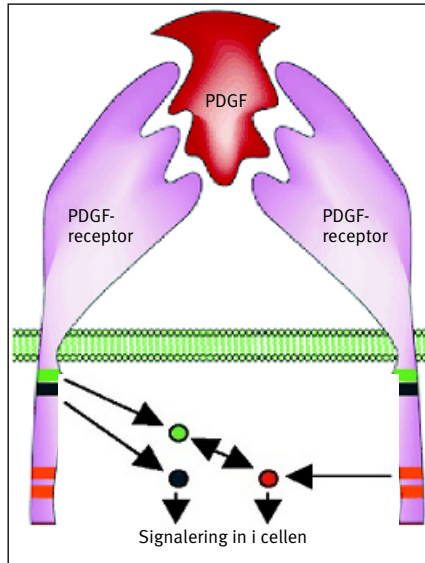
Gener som kan orsaka hjärntumör kartlagda

I maligna hjärntumörer, exempelvis glioblastom, upptäcks ofta ökad produktion av PDGF-receptorer och deras ligander, vilket leder till autokrin tillväxtstimulering. PDGF har en nödvändig roll under fosterutvecklingen för bildandet av bl a blodkärl, lunga och njure och för reglering av olika celler i nervsystemet.

I flera typer av hjärntumörer har mutationer gjort att produktionen av PDGF går för högtryck. Det pågår idag flera kliniska prövningar med läkemedel som slår ut denna aktivering av PDGF hos patienter med glioblastom. Det är viktigt att identifiera vilka proteiner som samverkar med PDGF i tumörutvecklingen både för att förstå hur tillväxtfaktorn utövar sin effekt och för att identifiera ytterligare terapimål hos tumörer som är beroende av tillväxtfaktorn.

I avhandlingen ingår en studie där friska hjärnceller hos möss infekterats med ett modifierat retrovirus som innehåller PDGF. Ett retrovirus tar sig in i celler och inkorporeras i arvsmassan. Idén bygger på att överproduktion av enbart PDGF inte är tillräcklig för att utveckla en hjärntumör. Samtidigt krävs därför att viruset påverkar produktionen av de gener som ligger i närheten av dess inkorporering (insertionsmutagenes).

Resultat från studien visade att viruset vid upprepade tillfällen lyckades slå sig ner nära 70 olika gener och då omvandla



Proteinet PDGF binder till sin receptor på cellens yta. Därmed startar en kaskad av signaler, som skickas till bestämda målproteiner i cellen. Cellen ställer om sig för tillväxt och börjar dela sig. I avhandlingen presenteras cirka 70 identifierade gener som kodar för de proteiner som antas samarbeta med PDGF-receptorn i samband med utvecklingen av hjärntumörer. Illustrationen är delvis ändrad från originalet i *Nature Reviews in Molecular Cell Biology*.

friska celler till tumörceller. Tumörer där fler virus slagit sig ner var dessutom mer maligna och histologiskt lika aggres-

siva humana glioblastom. Flera identifierade gener hade en känd koppling till hjärntumörer, men även gener som tidigare inte haft något samband med tumörutveckling upptäcktes.

Ursprungscellen för en hjärntumör i människa är inte känd. Vår analys av genuttrycket av över 15 000 gener antyder att ursprunget för tumörerna i mössen är stamceller eller omogna oligodendrocyter. En av de 70 kartlagda generna studerades mer ingående i celler odlade från patienter med glioblastom. Flera kopior av denna gen hämmade cellernas förmåga att dela sig och migrera. I tumörcellerna hämmades också aktiveringen av överlevnadsproteinet Akt, som normalt vidarebefordrar PDGF-receptors signaler. Förhoppningsvis kan flera av de kartlagda generna utgöra potentiella mål för framtida behandling av den i Sverige vanligaste hjärntumörstypen, glioblastom, som idag är i stort sett obotlig.

Fredrik Johansson

fil dr, institutionen för genetik och patologi, Rudbecklaboratoriet, Uppsala universitet

Avhandling. Johansson F. Screening for candidate brain tumor genes – identifying genes that cooperate with platelet-derived growth factor in glioma development and progression. Uppsala: Institutionen för genetik och patologi, Uppsala universitet; 2006. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine. <http://publications.uu.se/abstract.xsql?dbid=7185>

Första populationsstudien som mäter »totalt proBNP« i plasma

Forskargruppen kring natriuretiska peptider vid Rigshospitalet i Köpenhamn, med Jens Rehfeld och Jens Peter Goetze som främsta namn, publicerar nu resultaten från den första tvärsnittsstudien där mätning gjorts av »totalt proBNP« med PIA-metod (precursor processing-independent analysis).

Metoden bygger på mätning av samtliga immunreaktiva peptider innehållande den aminoterminala peptiden med ami-

»Den diskriminerande förmågan för att upptäcka nedsatt systolisk ejektionsfraktion var med denna metod högre eller densamma som rapporterats för BNP och N-terminalt proBNP.«

nosyrorna 1–21. Härmed undviks en del av de problem som finns i mätningarna av BNP och N-terminalt proBNP i blodprov, främst den partiella nedbrytning av de primära spjälkningsprodukterna från proBNP som äger rum såväl i blodbanan som efter provtagningen.

Studien ingår i 4th Copenhagen City Heart Study, där 3 497 individer från 20 års ålder undersökts med ekokardiografi. I likhet med flertalet rapporter från mätning av BNP och N-terminalt proBNP sågs högre koncentrationer hos kvinnor än hos män (70 procent högre) samt ökning av koncentrationen med åldern. Systolisk dysfunktion (LVEF <60 procent) och vänsterkammarmhypertrofi gav approximativt fördubbling av koncentrationerna. Beslutsgränser ges för diagnostik av LVEF <40 procent.

Beslutsgränsen för uteslutning av diagnosen hade en diagnostisk sensitivitet

på 100 procent och en specificitet på 66 procent för kvinnor och 56 procent för män. Beslutsgränserna för fastställande av diagnosen, med en specificitet på 95 procent, var omkring 2,5 gånger högre för kvinnor och 4–5 gånger högre för män (sensitivitet 60 procent respektive 30 procent).

Den diskriminerande förmågan för att upptäcka nedsatt systolisk ejektionsfraktion var med denna metod högre eller densamma som rapporterats för BNP och N-terminalt proBNP.

Göran Lindstedt

professor emeritus, institutionen för biomedicin, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet

Goetze JP, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2006;27:3004–10.

Osäkert prognostiskt värde av förhöjd trombinbildning

Patienter som fått en spontan venös trombos behandlas i regel med perorala antikoagulantia (i Sverige nästan alltid warfarin) i 6–12 månader. Inom 5–8 år får en tredjedel återfall [1], och mortaliteten i dessa är ca 5 procent [2]. Warfarinbehandlingen är riskfylld: 2–4 procent per år får allvarliga blödningar [3].

Risken för återfall påverkas av många faktorer, som t ex ålder, kön, kvarvarande trombos och trombofili. Analys av alla kända biokemiska riskfaktorer är omfattande och relativt dyr; dessutom finns det säkert ytterligare riskfaktorer kvar att upptäcka. Det vore önskvärt om man med en enda analys kunde skatta risken för recidiv och välja vilka patienter som skulle ha större nytta än skada av tillsvidarebehandling med warfarin. En analys som föreslagits och där prospektiva behandlingsstudier pågår är D-dimer efter utsättning av warfarin [4].

I en nyligen publicerad prospektiv studie har Paul Kyrle och medarbetare i Wien undersökt om mätning av trombinbildning i plasma kan användas för att skatta risken för återfall [5]. Bildning av trombin är ett kritiskt steg i koagulationen. Vid mätning av trombinbildning försöker man efterlikna denna.

1992–1995 hade man 2 977 patienter över 18 år som fick diagnosen venös trombos, men efter exklusion återstod 914 som kunde följas upp. Skäl för exklusion var operation, trauma, graviditet, cancer eller behov av tillsvidarebehandling av andra skäl samt tidigare trombos. 173 hade någon biokemisk riskfaktor för trombos, som lupusantikoagulans, hämmarbrist eller hög koncentration av faktor VIII. Prov för mätning av maximal trombinbildning i plasma togs efter ut-

sättning av warfarin. Effektmått var recidiv av symtomgivande venös trombos, och observationstiden var i medeltal 47 månader. Av 914 patienter fick 194 utslutas under uppföljningstiden av olika skäl. Av de utvärderingsbara 720 patienterna fick 100 (11 procent) recidiv (90 procent spontana), varav knappt hälften lungemboli.

Patienter som fick recidiv var signifikant oftare män, äldre, hade högre koncentration av faktor VIII eller IX och hade oftare faktor V Leiden (38 procent vs 27 procent). Hos 319 patienter mättes trombinbildningen en andra gång efter 12–30 månader. Det var ingen signifikant skillnad mellan provtagningstillfällena.

Efter fyra år var risken för recidiv hos de två tredjedelar av patienterna som hade lägst maximal trombinbildning 6,5 procent (95 procents konfidensintervall, CI, 4,0–8,9) men hos den tredjedel med högst trombinbildning, hela 20 procent (95 procents CI 14,9–25,1 procent)! Den relativa risken ändrades inte vid justering för ålder, kön, BMI, lokalisering av första trombosen, behandlingstidens längd, förekomst av faktor V Leiden eller protrombingenmutation.

Sammanfattningsvis skulle de två tredjedelar av patienterna som hade lägst trombinbildning troligen fått mer

»Som författarna mycket riktigt framhåller är studien en hypotesgenererande kohortstudie, och man kan därför inte fastställa någon viss beslutsgräns för fortsatt behandling med warfarin.»

skada än nytta av att förlänga behandlingstiden med warfarin. Studien har tyvärr flera viktiga begränsningar: Patienter som hade ärftlig brist på antitrombin, protein C eller S eller hade lupusantikoagulans fick tillsvidarebehandling med warfarin och exkluderades därför ur studien. Patienter med faktor VII högre än 2,3 kIE/l inkluderades i en annan studie och måste därför exkluderas.

Som författarna mycket riktigt framhåller är studien en hypotesgenererande kohortstudie, och man kan därför inte fastställa någon viss beslutsgräns för fortsatt behandling med warfarin.

Prospektiva, randomiserade studier med olika behandlingstid med warfarin behövs innan man kan rekommendera analys av trombinbildning som stöd för val av behandlingstid. Jag tycker att studier där man jämför det prognostiska värdet av förhöjd trombinbildning med förhöjd koncentration av D-dimer, som är teknisk enklare och billigare att analysera, också är angelägna.

Tomas L Lindahl

adjungerad professor, klinisk kemi, Universitetssjukhuset i Linköping

1. Prandoni P, et al. The long-term clinical outcome of acute venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1-7.
2. Douketis JD, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998;279:458-62.
3. Levine MN, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:287S-310S.
4. Palareti G, et al. The D-dimer test to establish the duration of anticoagulation after a first unprovoked episode of venous thromboembolism 1. (VTE); the prospective randomized »Prolong« study. *J Thromb Haemost.* 2005;3:H02.
5. Hron G, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA.* 2006;296:397-402.

För lågt intag av folat i USA

Kvinnor i USA får i sig för lite folat i kosten. Det varnar amerikanska forskare för i en studie som presenteras i tidskriften *Morbidity and Mortality Weekly Report* och refereras av *Nature*.

Två tredjedelar av amerikanska kvinnor får inte i sig tillräckliga mängder av folat genom kosten, och nivåerna av folat i maten har fallit sedan 1999. Anledningen till detta tros bland annat vara ökad konsumtion av fullkornsbröd och flingor, som normalt inte berikas med folat.

Amerikanska hälsomyndigheter re-

kommenderar att kvinnor bör få i sig 400 mikrogram folat dagligen, men genomsnittskonsumtionen ligger idag på endast 150 mikrogram, skriver forskarna.

Studien bygger på data från drygt 4 500 kvinnor i åldrarna 15–44 år. Under 1990-talet gjordes stora ansträngningar i USA för att öka berikningen av folat i kosten, och dessa gav resultat.

Antalet fall av spina bifida och andra fall av skador relaterade till en ofullständig utveckling eller slutning av neuralröret i fosterstadiet sjönk med 25 procent

under 1990-talet. Om senare års sänkta folatkonsumtion resulterat i fler barn som föds med skador är för tidigt att säga, konstaterar forskarna, som dock rekommenderar kvinnor i fertil ålder att komplettera med folattillskott i form av tabletter.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;55:1377-80.
Nature. doi: 10.1038/news070101-6