

# Lyckad genterapi vid epidermolysis bullosa

Genterapi har länge varit en utopi i behandlingen av svåra medfödda hudsjukdomar. Nyligen rapporterades dock ettårsresultaten av en lyckad återtransplantation av genetiskt modifierade hudceller till en vuxen man med epidermolysis bullosa (EB) av s k junctional typ.

EB är samlingsnamn för ärftliga hudsjukdomar kännetecknade av bristande sammanhållning mellan överhud (epidermis) och underliggande läderhud (dermis). Stora blåsor (bullae) uppstår vid lindrig mekanisk påverkan av huden, vilket beror på avsaknad av eller defekt funktion av något av de olika proteiner som, likt en kedja genom basalmembranet, förankrar keratinocyterna till bindvävsfibrer i dermis. Man särskiljer tre huvudtyper av EB: simplex, junctional och dystrofisk, beroende på om bläseparationen sker över, inuti eller under basalmembranet.

**Junctional EB (JEB)** beror oftast på avsaknad av laminin 5, ett protein som normalt uttrycks i basalmembranet. Den svåraste Herlitz-formen av JEB, som ursprungligen beskrevs från Sverige, drabbar ungefär ett nyfött barn per år, företrädesvis i Norrland. En i Sverige vanligt förekommande mutation (R635X) i LAMB3-genen, som kodar för laminin 5-3β, förorsakar i homozygot form total avsaknad av proteinet. Blåsor och smärtande sår uppträder initialt runt fingrar, i stjärten och i munnen. Blåsorna breder successivt ut sig och leder som regel till döden inom 1–2 år på grund av komplicerade infektioner, vätskeförluster och näringsbrist. Lindrigare former av JEB kan uppstå då LAMB3-mutationerna inte helt slår ut proteinet.

Den 36-årige italienske mannen med JEB som rapporteras av De Luca och

medarbetare i Nature Medicine [1] hade en lindrigare variant av sjukdomen, men ändå livslånga besvär av utbredda sårbildningar, framför allt på benen. Efter patientens och myndigheternas medgivande togs hudbiopsier, varifrån epidermala stamceller isolerades.

**En korrekt kopia** av LAMB3-genen introducerades i de odlade keratinocyterna med en retroviral vektor, och cellerna tilläts växa ut i förband. Ett flertal sådana sjok av genetiskt modifierade, laminin 5-uttryckande keratinocyter återtransplanterades till sammanlagt 500 cm<sup>2</sup> sårtyta på ena benet.

Transplantatet växte fast och har där efter fungerat i över ett år utan att blåsor uppträder. De transplanterade cellerna uttrycker laminin 5 på ett normalt sätt, dvs endast utefter basalmembranet. Inga tecken till immunisering mot laminin 5 har kunnat påvisas. Man planerar nu att successivt byta ut patientens övriga epidermis mot de genetiskt modifierade transplantaten.

**Även om de** italienska resultaten är uppmuntrande måste en rad reservationer resas mot överdriven optimism: Det rör sig här om en vuxen man med en lindrig variant av JEB där endast den ena LAMB3-allelen är helt utslagen. Den andra allelen innehåller en punktmutation, som bara delvis inaktiverar laminin 5, men som rimligen gjort patienten immunologiskt tolerant mot proteinet redan i fosterstadiet. Man behövde med andra ord knappast befara en autoimmun reaktion mot det genetiskt korrigerade transplantatet, vilket annars är en fruktad komplikation vid genterapi av recessiva sjukdomar med total avsaknad av proteinprodukten. En annan reserva-



Foto: A Vahlquist

**Epidermolysis bullosa av junctional typ.** En i norra Sverige ganska vanligt förekommande mutation ger i homozygot form total avsaknad av proteinet laminin 5. Blåsor och smärtande sår uppträder initialt runt fingrar, i stjärten och i munnen. Blåsorna breder successivt ut sig och leder som regel till döden inom 1–2 år.

tion är att transplantatet kanske inte fortsätter att behålla sin goda funktion under många kommande år eller på alla ställen av kroppen.

**Trots allt innebär** dock det italienska behandlingsförsöket det första uppmuntrande resultatet av en variant av genterapi (ex vivo) som lämpar sig särskilt väl för genetiska hudsjukdomar och som inte medför behov av att en virusvektor tillförs kroppen systemiskt. Dessutom kan hudtransplantat av denna typ med lätthet både »doserar« (genom att olika mängd celler återförs till patienten) och vid behov avbrytas (genom hudslipning) ifall oönskade effekter skulle uppstå [för översikt, se 2]. Kutan genterapi har med all sannolikhet framtiden för sig!

**Anders Vahlquist**

professor, Gendermatoscentrum, hudkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

1. Mavilio F, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. Nat Med. 2006;12:1397-402.

2. Vahlquist A, et al. Kutan genterapi – potentiell behandling för svåra hudsjukdomar. Lakartidningen. 2002;99:2041-5.

## Långtidsbehandling med PPI ökar risken för höftfraktur

Långtidsbehandling med protonpumpshämmare (PPI) ökar risken att drabbas av höftfraktur, enligt en brittisk studie som presenteras i JAMA. Forskarna har utgått från samtliga fall av höftfraktur hos patienter över 50 års ålder i databasen General Practice Research Database, som innehåller data från primärvården i Storbritannien, totalt drygt 13 000 fall. Dessa har jämförts med en kontroll-

grupp på 130 000 patienter matchad med fallgruppen för faktorer som kön och ålder. Det visade sig att patienter som behandlats med PPI i minst ett år löpte ökad risk att drabbas av höftfrakturer. Risken ökade med tiden patienten behandlats med PPI och med dosen, där högre dos resulterade i ökad risk.

Författarna tror att orsaken till riskökningen skulle kunna vara att upptaget av

kalcium påverkas av PPI. En annan bidragande orsak skulle kunna vara påverkan på osteoklasternas protonpumpar, vilket resulterar i påverkan på cellernas funktion.

**Anders Hansen**

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

JAMA. 2006;296:2947-53.

## Pioglitazon kan bromsa diabetes typ 2

Pioglitazon tillhör gruppen tiazolidindioner, som verkar antidiabetiskt genom att förstärka den endogena insulineffekten, framför allt genom att aktivera PPAR- $\gamma$  i skelettmuskulatur och därigenom öka glukosupptaget. I djurmodeller, liksom i kliniska studier, har noterats hållpunkter även för att  $\beta$ -cellsfunktionen bevaras vid behandling med tiazolidindioner. Detta skulle kunna innebära att tiazolidindioner skulle kunna bromsa det progressiva naturlförloppet vid typ 2-diabetes, vilket innebär en gradvis för-lust av insulinproduktionen oberoende av hur diabetesbehandlingen ser ut (något som bl a visats i UKPDS). Denna unika egenskap hos tiazolidindioner har ansetts vara sekundär till minskad insulin-resistens, vilket avlastar  $\beta$ -cellen.

I den aktuella studien undersökte vi möjliga direkta akuta effekter av pioglitazon på insulinfrisättningen från normala och diabetiska humana  $\beta$ -celler samt vilka intracellulära signalsystem som är involverade i denna effekt.

Pioglitazon inducerade en snabb och transient hämning av insulinfrisättningen, oberoende av cytoplasmatisk fri  $Ca^{2+}$ -koncentration ( $[Ca^{2+}]_i$ ). Så snart

exponeringen av  $\beta$ -cellerna för pioglitazon upphörde uppkom emellertid en kompensatorisk hypersekretion av insulin, dvs en sorts »priming«-fenomen.

Allra intressantast var dock att den helt utslagna glukoskänsliga insulinfrisättningen från  $\beta$ -celler från en patient med typ 2-diabetes återställdes efter tillsats av pioglitazon. Således visar våra data en direkteffekt av pioglitazon på humana  $\beta$ -celler, såtillvida att läkemedlet förmår inducera »priming« för glukosstimulerad insulinfrisättning och normaliserar denna process hos diabetiska  $\beta$ -celler.

Det är möjligt att dessa direkta effekter av pioglitazon kan ligga bakom den  $\beta$ -cellssparande effekten av tiazolidindioner som noterats i kliniskt bruk, och i så fall skulle denna mekanism kunna förklara hur tiazolidindioner bromsar det progressiva naturlförloppet vid typ 2-diabetes.

Åke Sjöholm

professor, medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Zhang F, et al. Pioglitazone acutely influences glucose-sensitive insulin secretion in normal and diabetic human islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;351:750-5.

## Telomerförkortning riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom

Kan längden på telomeren i människans arvs massa påverka risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom? Det anser forskare från Skottland, som presenterar en studie i *Lancet*. Telomeren är ett område i slutet av kromosomen som består av upprepningar av den genetiska sekvensen TTAGGG. Vid kopiering av arvs massan kan DNA-polymeraset inte duplicera hela telomeren, en liten del blir »bortklippt«, vilket gör att telomeren förkortas för varje celledelning. Telomerens funktion är ofullständigt känd, men det har hävdats att just det faktum att den förkortas tyder på att den är relevant för åldrandet och det maximala antal gånger en cell kan delas.

I den aktuella studien har forskarna tittat på telomerförkortningens eventuella roll som riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom genom att analysera längden av telomeren i vita blodkroppar hos drygt 1 500 män mellan 45 och 64 år, som ingick i studien WOSCOPS, West of Scot-



Foto: Science Photo Library

Telomerens längd kan vara en faktor som visar vilken biologisk ålder en människa har.

land Prevention Study. Av dessa utvecklade en tredjedel hjärt-kärlsjukdom under studiens gång.

Det visade sig att risken att drabbas var ökad bland de män som hade kortare telomerer. För de två tredjedelar av männen som hade kortast telomer och som inte behandlades farmakologiskt var riskökningen närmast fördubblad jämfört med den tredjedel av männen som hade längst telomer.

Riskökningen reducerades dock substansiellt om patienterna tog blodfettssänkande preparat av typen statiner

## Parasiter mot MS?

En i Sydamerika förekommande parasit studeras nu av forskare i Argentina, som tror att den lilla parasitmasken *Trichuris trichiura* skulle kunna användas för att behandla multipel skleros (MS); detta enligt en studie som presenteras i *Annals of Neurology* och refereras i *News@Nature.com*. Den mindre studien omfattar 24 MS-sjuka individer som haft sin sjukdom i minst fyra år. Hälften av dessa hade vid studiens början infekterats med *Trichuris trichiura*. Infekterade patienter uppvisade betydligt färre skov än icke-infekterade; totalt förekom tre skov i den infekterade gruppen, att jämföra med 56 i den icke-infekterade.

Forskarna spekulerar över att detta skulle kunna bero på att masken påverkar kroppens T-celler och reglerar ned den autoimmuna reaktionen från T-cellerna, som bidrar till att orsaka MS. Bakgrunden till varför vissa drabbas av MS är ofullständigt känd, men prevalensen är, enligt författarna, betydligt lägre i Sydamerika än i Europa och USA. Parasitinfektion skulle, spekulerar de, kunna vara bidragande till just detta.

Visar det sig att parasiten faktiskt har en gynnsam effekt bör detta öppna för nya behandlingsformer vid andra autoimmuna sjukdomar, skriver författarna vidare. Rönen är onekligen både spännande och kontroversiella. Det bör dock poängteras att studien är liten och dessutom inte blindad, det sistnämnda innebär att det varit känt för behandlande läkare som utvärderade patienterna vilka av dem som varit infekterade av parasiten och vilka som inte varit det.

Anders Hansen

Åt-läkare, Stockholm

*Ann Neurol.* 2007;61:1-2.  
*News@Nature.com* doi: 10.1038/news070115-7

(pravastatin). Forskarna konstaterar att kort telomer är en riskfaktor för framtida kardiovaskulär sjukdom och att den också kan vara ett sätt att selektera fram patienter som är särskilt betjänta av statiner. Telomerens längd kan vara en faktor som visar vilken biologisk ålder en människa har, och skillnader härvidlag skulle kunna vara en bidragande förklaring till varför vissa individer drabbas av hjärtsjukdom tidigare än andra.

Anders Hansen

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

*Lancet.* 2007;369:107-14.