

Kostmanns sjukdom – gåtan får sin förklaring

Svår medfödd neutropeni beskrevs för första gången i en artikel i Läkartidningen av den svenske barnläkaren Rolf Kostmann [1]. I en avhandling som publicerades 1956 som ett supplement till Acta Paediatrica kallade han sjukdomen för »infantil genetisk agranulocytos«. Den gängse benämningen över hela världen är idag Kostmanns sjukdom.

Det är en sällsynt sjukdom som drabbar omkring 1–2 per miljon invånare och karakteriseras av bestående neutropeni (absolut neutrofilantal, ANC, $<0,5 \times 10^9/l$) samt ett mognadsstopp i myelopoesen i benmärgen. Dessa patienter är mycket infektionsbenägna till följd av avsaknaden av mogna neutrofila granulocyter i blodbanan, och sjukdomen var tidigare i princip dödlig, men behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) har ökat överlevnaden och förbättrat livskvaliteten hos dessa patienter.

Vi har nyligen, i samband med 50-årsjubileet av Rolf Kostmanns banbrytande avhandling, rapporterat i Läkartidningen om diagnostik och behandling av Kostmanns sjukdom samt om senare års svenska forskningsinsatser kring denna sjukdom [2].

Vår forskargrupp beskrev således för ett par år sedan en ökad apoptos (programmerad celledöd) i myeloida förstadiet i benmärgen hos patienter med Kostmanns sjukdom och kunde även påvisa en kontinuerlig frisättning av cytokrom c från mitokondrierna i dessa celler [3].

Cytokrom c-frisättning fungerar som en viktig signal för apoptos, och vi fann att detta steg i apoptosprocessen hämmades av rekombinant G-CSF vid experiment som gjordes med isolerade ben-

.....
»Forskningen kring denna ovanliga sjukdom har således lärt oss mycket om regleringen av den normala myelopoesen och visar att den genetiska regleringen av apoptosprocessen är avgörande för utvecklingen av neutrofila granulocyter.«

märagsstamceller. Utifrån dessa observationer drog vi slutsatsen att den ökade graden av apoptos troligen ligger bakom den av Rolf Kostmann beskrivna mognadshämmningen i benmärgen hos patienter med medfödd neutropeni.

Svår medfödd neutropeni förekommer dels som en autosomalt recessiv sjukdom, dels som en autosomalt dominant sjukdom [2]. Hos den senare patientgruppen har forskare i USA funnit mutationer i en gen som kallas ELA-2 och som kodar för ett proteas, neutrofil elastas [4]. Mutationer i ELA-2-genen har däremot inte kunnat påvisas hos patienter med den recessivt nedärvda formen av medfödd neutropeni.

I en studie som publicerades i januari-numret av Nature Genetics avslöjas nu för första gången den genetiska förklaringen till Kostmanns sjukdom med recessiv nedärvning [5]. Forskare i Hannover, som studerat tre kurdiska familjer med ett flertal fall av Kostmanns sjukdom, fann homozygota mutationer i en gen som benämns HAX1.

I samarbete med dessa tyska kolleger och med forskare vid Uppsala universitet kunde förändringar i samma gen påvisas även hos tre individer tillhörande den ursprungliga svenska familjen som Rolf Kostmann studerade i sin avhandling, och som vi nyligen studerat med avseende på apoptos.

HAX1-genen kodar för ett protein, HAX-1 (HS-1-associated protein X) som sitter i mitokondrien och som behövs för att skydda cellen mot apoptos [5].

Denna upptäckt, som alltså gjordes 50 år efter Kostmanns avhandling, innebär därmed att pusselbitarna nu faller på plats och att gåtan får sin förklaring. Det kan med andra ord anses bevisat att Kostmanns sjukdom beror på en ökad apoptos av myeloida stamceller i benmärgen och en därmed minskad utmognad av neutrofila granulocyter.

Det är också rimligt att tro att behandlingen med rekombinant tillväxtfaktor är effektiv hos dessa patienter just genom att den ökade apoptosen i benmärgen hämmas.

Forskningen kring denna ovanliga sjukdom har således lärt oss mycket om regleringen av den normala myelopo-

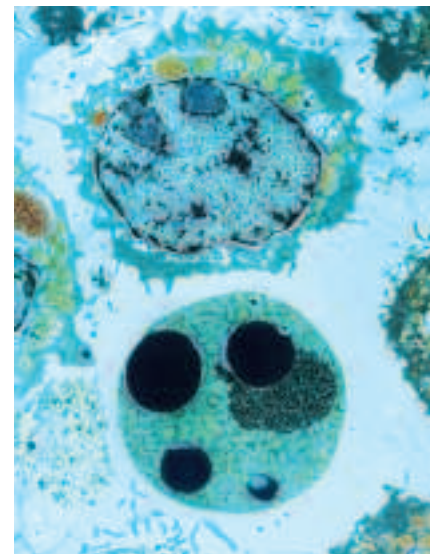


Foto: Science Photo Library

Hos patienter med Kostmanns sjukdom ses en ökad grad av apoptos av myeloida stamceller. Nya rön visar att Kostmanns sjukdom beror på nedärvda mutationer i HAX1, en gen som kodar för ett protein som skyddar mot apoptos. Bilden visar en frisk och en apoptotisk cell från benmärgen.

sen och visar att den genetiska regleringen av apoptosprocessen är avgörande för utvecklingen av neutrofila granulocyter.

Dessa resultat innebär även att en förbättrad molekyलगenetisk diagnostik av svår medfödd neutropeni nu är möjlig.

Dock återstår vissa frågor, exempelvis varför så många patienter med medfödd neutropeni utvecklar sekundära maligniteter (myelodysplastiskt syndrom/akut myeloid leukemi) senare i livet. Knockoutmöss som saknar genen för HAX-1 kan komma att utgöra ett viktigt verktyg i denna forskning.

Bengt Fadeel

docent, leg läkare,
 Institutet för miljömedicin,
 Karolinska institutet,
 Stockholm

1. Kostmann R. Hereditär reticulos – en ny system-sjukdom? Sv Läkartidningen. 1950;47:2861-8.
2. Carlsson G, et al. Kostmanns syndrom till stor del klarlagt – genom svensk forskning. 50 år sedan Rolf Kostmanns banbrytande arbete om svår medfödd neutropeni. Läkartidningen. 2006;50:4022-7.
3. Carlsson G, et al. Kostmann syndrome: severe congenital neutropenia associated with defective expression of Bcl-2, constitutive mitochondrial release of cytochrome c, and excessive apoptosis of myeloid progenitor cells. Blood. 2004;103:3355-61.
4. Dale DC, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. Blood. 2000;96:2317-22.
5. Klein C, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet. 2007;39:86-92.

Sanitära framsteg viktigaste medicinska milstolpen

Förbättrad hygien är det största medicinska framsteget sedan 1840, enligt BMJs läsare. Tidskriften uppmanade i höstas sina läsare att nominera de största framstegen inom medicinen sedan 1840.

Bland förslagen som inkom valde BMJ ut en grupp på 15 framsteg som läsarna sedan kunnat rösta på och som experter på BMJ i artiklar i tidskriften argumenterat för varför de är värdiga vinnare.

Drygt 11 000 läsare hörsammade uppmaningen och inkom med röster. Mest läkare röstade (drygt 3 000), men även sjuksköterskor, forskare, studenter och anställda inom läkemedelsindustrin har röstat. Listan toppas alltså av sanitära framsteg, såsom rent vatten, förbättrat avlopp och allmänt bättre hygien, med 15,8 procent av rösterna. Antibiotika och anestesi återfinns på andra respektive tredje plats, medan vacciner knep fjärdeplatsen. Bland de senaste decenniernas medicinska landvinningar märks upptäckten av DNA-molekylen, med 8,8 procent av rösterna, medan 1,6 procent tyckte att upptäckten av farorna förknip-

»TOPP 10.« Medicinska framsteg sedan 1840.

Medicinskt framsteg	Röstandel, procent
Sanitet (vatten och avlopp)	15,8
Antibiotika	14,5
Anestesi	13,9
Vacciner	11,8
DNA-strukturen	8,8
Mikroorganismer som sjukdomsorsak	7,4
P-piller	7,4
Evidensbaserad medicin	5,6
Medicinsk utbildning (röntgen etc)	4,2
Datorer	3,6

pade med rökning var det viktigaste medicinska framsteget på 167 år.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2007;334 Suppl 1:s2-3.

Ny alzheimergen funnen

Forskare från bl a USA och Kanada har funnit en gen som tycks vara kopplad till utvecklandet av Alzheimers sjukdom, enligt en artikel som presenteras i Nature Genetics. Efter att ha analyserat blod från 6 000 individer, friska och alzheimersjuka, från fyra etniska folkgrupper, européer, afrikaner, israeler och araber samt sydamerikaner, upptäcktes att en gen, SORL1, fanns i en felaktig variant i ökad utsträckning hos alzheimersjuka.

Det var dock inte hela genomet som undersöktes, forskarna fokuserade på ett antal områden som tidigare forskning indikerat som särskilt intressanta. I normal form kodar SORL1 för ett protein som förhindrar uppkomsten av amyloida plack, som orsakar Alzheimers sjukdom. Den specifika mutationen som orsakar skadan i SORL1 är ännu inte fullständigt identifierad, men forskarna spekulerar över att mutationen inte leder till att proteinet utvecklas fel utan att det i stället bildas för lite av det.

Sänkta halter av det protein som SORL1 kodar för har visat sig resultera i ökad produktion av amyloid beta-peptid



Foto: Science Photo Library

Mer än 80 miljoner människor beräknas ha alzheimer år 2040, enligt en global prognos.

(A-beta), som tros spela en nyckelroll i plackbildningen. Vad som gör studien särskilt intressant är att samma gen alltså är kopplad till sjukdomsutvecklingen för alla de analyserade etniska folkgrupperna.

Trots att ett stort antal kandidatgener föreslagits under senare år är SORL1 bara den andra genen som bevisats vara relevant vid utvecklandet av alzheimer i sen ålder (efter 60 års ålder). I början av 1990-talet upptäcktes genen ApoE4, vars förekomst resulterar i en riskökning i storleksordningen 30–40 procent.

Vid sidan av alzheimer som drabbar äldre finns en betydligt mer ovanlig variant som drabbar yngre människor och

Tunga nutritionsstudier ofta industrisponsrade

Inflytelserika forskningsartiklar inom området nutrition är ofta industrisponsrade. Det skriver tidskriften BMJ och hänvisar till en studie presenterad i tidskriften PLoS (Public Library of Science) Medicine. Studien bygger på en granskning av 206 vetenskapliga studier om hälsoeffekter av konsumtion av mjölk, läsk och juice vilka samtliga publicerats under perioden 1999–2003.

Dryckerna valdes, då de i stor utsträckning konsumeras av barn och unga, vilket, enligt författarna, innebär att de skulle kunna få långvariga hälsokonsekvenser. Resultaten visar att sannolikheten att industrisponsrade studier skulle uppvisa gynnsamma resultat var 4–8 gånger så hög som i fråga om resultaten i studier med oberoende finansiering.

Vårt att notera är att ett stort antal studier inte uppgav tydligt vem som låg bakom finansieringen. Andelen studier där finansieringen inte angetts tydligt minskade dock under den studerade perioden, vilket bl a tros bero på hårdare krav från vetenskapliga tidskrifter att den typen av information måste finnas med.

Daniel Ludwig, som är en av studiens författare och verksam vid Harvarduniversitetet i USA, uppger till BMJ att industrisponsrad läkemedelsforskning tenderar att resultera i mer gynnsamma resultat än icke-sponsrade. Men när det gäller mat och nutrition har, fram till denna studie, konsekvenserna av industrisponsrad forskning däremot inte varit lika kända, menar Ludwig.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2007;334:62.

där andra gener föreslagits som centrala för sjukdomsutvecklingen. Alzheimer är den vanligaste formen av demens, och sjukdomen beräknas globalt drabba 24 miljoner individer – en siffra som befaras växa lavinartat under kommande år, då den globala prognosen för år 2040 överstiger 80 miljoner alzheimersjuka.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

Nat Genet. doi: 10.1038/ng1943