

Nytt läkemedel mot flera genetiska sjukdomar

De flesta genetiska sjukdomar har ett stort inslag av varianter som uppkommit genom punktmutationer i DNA. De flesta av dessa orsakar defekter därför att de introducerar stopp för proteinsyntesen när ribosomerna läser budbärar-RNA. Sådana stopp kallas ibland »nonsens«, eftersom ribosomerna inte kan läsa rätt, utan stannar.

Företaget PTC Therapeutics och akademiska samarbetspartner i USA redovisar i en artikel i Nature ett lovande nytt läkemedel mot flera genetiska sjukdomar. Företaget screenade ca 800 000 ämnen för att hitta nonsens-suppressorer. Ämnet, kallat PTC124, eller 3-[5-(2-fluorofenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-bensoesyra, kan häva stopp av proteinsyntes som uppkommit genom mutation men tillåter normala stopp av proteinsyntes.

Andra har tidigare visat att aminoglykosider som gentamicin (ett antibiotikum) kan ha liknande effekter. Gentamicin visade sig tyvärr vara toxiskt och behövs ges med injektioner i ven eller muskel. PTC124 verkar mer lovande, då det kan ges oralt och inte har toxiska effekter i mus, råttor eller hund.

Forskarna använde en musmodell för Duchennes muskeldystrofi (mdx) och kunde visa återställning av proteinsyntesen förbi mdx-mutationen och förbättring av vissa nyckelvärden. Kliniskt är dock mdx-musen inte den bästa mus-



Ett läkemedel, PTC124, som återställer proteinsyntesen har visat sig lovande i musförsök. Bilden: protein som syntetiseras av en ribosom.

Foto: SPL/IBL

keldystrofimodellen, då mdx-musen lever ett ganska normalt liv även utan läkemedel, till skillnad från patienter med Duchennes muskeldystrofi. Djupare kliniska studier av PTC124 har inletts. PTC124 skulle kunna användas mot varje genetisk sjukdom orsakad av prematura stoppmutationer, inte bara muskeldystrofi.

Tord Hjalt

docent, institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet

Welch EM, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*. 2007;447:87-91.

Måttligt för tidigt födda behöver uppmärksammas mer

Allt fler spädbarn som föds mycket eller extremt för tidigt överlever till följd av den framgångsrika utvecklingen av den perinatale vården. Även om andelen barn med större neurologiska skador minskat har många studier beskrivit betydande svårigheter under skolåren för mycket eller extremt för tidigt födda. Vilka konsekvenser den för tidiga födseln får för deras utbildning och yrkesliv i vuxen ålder har dock till stor del varit okänt.

Medicinska födelseregistret startades 1973, och de första kohorterna har nu nått vuxen ålder. I ett samarbete mellan Karolinska institutet och Epidemiolo-

giskt centrum vid Socialstyrelsen gjordes en uppföljning av en svensk nationell kohort på 522 310 barn födda 1973–1979, varav 22 113 var födda före 37 gestationsveckor, med avseende på funktionshinder, utbildning och inkomst i nationella register vid 23–29 års ålder.

Vår studie visar att flertalet av även de allra mest för tidigt födda försörjde sig själva och hade flyttat hemifrån vid uppföljningen. Samtidigt kunde vi dock notera en stegvis ökning av funktionshinder i ung vuxen ålder parallellt med ökande grad av för tidigt födsel [1].

Totalt 13,2 procent av barn födda i gestationsveckorna 24–28 och 5,6 procent födda i gestationsveckorna 29–32 erhö-

ekonomiskt stöd från samhället på grund av funktionsnedsättning eller sjuklighet. Det innebar att risken för de två grupperna tillsammans var nästan fyra gånger så stor som för barn födda i fullgånge tid (gestationsvecka 39–41) efter att analysen justerats för andra viktiga perinatale och socioekonomiska faktorer.

Måttlig (33–36 gestationsveckor) och marginell (37–38 gestationsveckor) för tidigt födsel innebar, något överraskande, också signifikant ökade risker och stod för 74 procent av den totala kostnaden för funktionshinder associerade med för tidigt födsel. De grupperna betydde i ett samhällsekonomiskt perspektiv alltså mer än mycket eller extremt för tidigt födsel.

Med dagens medicinska nyföddhetsvård överlever fler extremt för tidigt födda än på 1970-talet samtidigt som kvaliteten i vården av dem som överlever har förbättrats på många olika sätt. Det går därför inte att dra några säkra slutsatser om framtiden för de barn som föds för tidigt i dag utifrån denna studie. Då andelen extremt för tidigt födda barn som drabbades av svåra neurologiska funktionshinder på 1990-talet var ungefär densamma som på 1970-talet finns det dock anledning att tro att studien har viss relevans även för dagens nyfödda [2].

Den här studien visar att för tidigt födsel är kopplad till betydande långtidseffekter även om den stora majoriteten av till och med de mest underburna barnen verkade leva produktiva och självförsörjande liv i ung vuxen ålder. Måttligt underburna barn står för den största delen av kroniska funktionsnedsättningar som är kopplade till för tidigt födsel och behöver uppmärksammas mer i klinisk utveckling och forskning.

Karolina Lindström

ST-läkare, Sachsska barnsjukhuset, Stockholm

1. Lindström K, et al. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics*. 2007; 120:70-7.

2. Himmelmann K, et al. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995–1998. *Acta Paediatr*. 2005; 94(3):287-94.

»Måttligt underburna barn står för den största delen av kroniska funktionsnedsättningar som är kopplade till för tidigt födsel ...«

»Prostataempati« bakom missriktad PSA-screening

Om och hur prostataspecifikt antigen (PSA) skall användas i prostatacancer-screening debatteras livligt, men det råder allmän konsensus om att PSA-baserad screening inte är indicerad för män <40 år eller >75 år. I dessa åldergrupper kan PSA-screening leda till, förutom onödig oro, diagnostiska och terapeutiska åtgärder av tvivelaktigt värde för individen och onödiga kostnader för sjukvården.

För att se hur vanligt förekommande PSA-screening var bland män <40 år eller >75 år och vem som ordinerat analysen har Kerfoot och medarbetare genomfört en studie i New England. Av 232 000 PSA-analyser från 1997 till 2004 på patienter utan prostatacancer på sju Veterans health administration-sjukhus kom 18 procent från män >75 år och 1 procent från män <40 år.

Urologspecialister och läkare över 50 år (speciellt män) hade signifikant oftare remitterat patienter >75 år för PSA-bestämning. Författarna konkluderar följdriktigt att det är vanligt med missriktad screening och att den varierar mellan olika typer av förskrivare (lägst hos sköterskor och läkarassistenter). Man tror att den högre frekvensen hos äldre manliga förskrivare beror på vad man kallar »prostataempati« och att den ökar när förskrivaren själv kommer i riskåldern för prostatacancer.

PSA-analyser genomförs givetvis även i Sverige i någon form av screeningsyfte bland män utanför åldersgrupperna <40 år eller >75 år. Uppgifter om hur vanligt det är saknas, men att så många som nästan var femte PSA-prov skulle tas på män >75 år utan prostatacancer är mycket osannolikt. Man kan bara spekulera i orsakerna till skillnaden mellan New England och Sverige – kanske svenska läkare är mer benägna att följa riktlinjer än de amerikanska kollegerna. Det förefaller mindre sannolikt att det skulle vara skillnader i kunskap, en amerikansk urolog över 50 år måste ju väl känna till hur det förhåller sig.

Hans Hedelin

överläkare, FoU-centrum och urologkliniken, Kärn sjukhuset, Skövde

Kerfoot BP, et al. Practitioner-level determinants of inappropriate prostate-specific antigen screening. *Arch Intern Med.* 2007;167(13):1367-72.

Arytmi och långt QT-syndrom bakom plötslig spädbarnsdöd

Incidensen av plötslig spädbarnsdöd (sudden infant death syndrome, SIDS) har minskat sedan det förebyggande rådet, att låta spädbarnen sova på rygg, introducerades. Plötslig spädbarnsdöd är dock fortfarande en dominerande orsak till död under första levnadsåret och är en exklusionsdiagnos.

Olika bakomliggande orsaksmekanismer har diskuterats, bl a avvikelser i hjärt- och lungfunktion och mera specifikt i hjärnans serotonintransmittorer. Ett samband mellan SIDS och långt QT-syndrom (LQTS) grundat på EKG-undersökningar föreslogs redan i mitten av 1970-talet. I slutet av 1990-talet publicerade Schwartz och medarbetare en stor EKG-studie, som visade ett samband mellan QT-förlängning på EKG under första levnadsveckan och risk för SIDS [*N Engl J Med.* 1998;338:1709-14]. Deras förslag om neonatal EKG-screening för att identifiera spädbarn med risk för SIDS ledde till en intensiv och känsloladdad diskussion bland framför allt amerikanska barnläkare.

Under de senaste fem åren har det presenterats molekylärgenetiska tecken på medfött LQTS hos enstaka spädbarn som avlidit under diagnosen SIDS [*Am J Cardiol.* 2005;95:433-4]. I ett amerikanskt material [*Cardiovasc Res.* 2005;67:388-96] identifierades vid postmortemundersökning hos fyra av 93 undersökta SIDS-patienter (5 procent) LQTS-mutationer ledande till både natrium-(LQTS3) och kaliumjonkanalssjukdom (LQTS1, LQTS2).

I en aktuell studie presenterad i *Circulation* har ett flertal LQTS-gener studerats hos 201 norska spädbarn avlidna under diagnosen SIDS vid en medelålder av 3,5 månader [1]. Den molekylärgenetiska undersökningen omfattade sju olika gener associerade med LQTS. Undersökningen påvisade åtta mutationer och sju sällsynta varianter ledande till elektrofysiologisk dysfunktion hos 19 av de 201 undersökta spädbarnen (9,5 procent). Denna siffra utgör troligen en underskattning, då sjukdomsframkallande mutationer för närvarande identifieras endast hos ca 70 procent av definitiva LQTS-patienter. De flesta varianter (hos 50 procent av fallen) förekom i genen SCN5A (LQTS3), vilken hos äldre barn och vuxna med den kliniska diagnosen LQTS utgör endast mindre än 10 procent. De påvisade genetiska förändring-

arna kunde inte återfinnas i en norsk kontrollgrupp av avlidna vuxna och spädbarn och utgör således inte vanligt förekommande varianter i den norska befolkningen. Riskfaktorer som att sova på mage och rökning hos modern förekom i lika proportioner hos spädbarn med SIDS oavsett om en mutation påvisades eller inte.

I en samtidigt publicerad artikel har de ovan funna mutationerna och varianterna i SCN5A studerats med hänsyn till den funktionella betydelsen [2]. Natriumkanalstyrfunktion av varierande grad kunde påvisas, och fyndet ger ett starkt biofysiskt underlag för ökad arytmi-känslighet vid plötslig spädbarnsdöd.

Det är således klarlagt att några SIDS-dödsfall orsakas av en primär elektrisk sjukdom, långt QT-syndrom. Utifrån aktuella studier skulle 10–15 procent av dessa dödsfall kunna förklaras av en kardiell jonkanalssjukdom.

Vid inträffat oförklarligt dödsfall hos spädbarn kan vid rätt medicinsk utredning molekylärgenetisk diagnostik övervägas med frågeställningen LQTS. Tolkningssvårigheter kan dock uppstå på grund av sällsynta varianter. Det är också av stor vikt vid misstanke om SIDS orsakat av ett tidigare okänt långt QT-syndrom att inkludera en noggrann familjeanamnes och att vid behov erbjuda genetisk vägledning och kardiologisk uppföljning i familjen.

Screening av EKG under första levnads månaden för att diagnostisera, behandla och således förhindra arytmidödsfall har föreslagits. EKG-screening uppfyller emellertid inte kriterierna för generell screening; exempelvis föreligger ett mycket lågt positivt prediktivt värde (1,5 procent). Den vanligtvis använda behandlingen av LQTS, med betablockerare, är inte heller optimal då den i den aktuella studien dominerande genen, SCN5A, är involverad.

Göran Wettrell

överläkare, barnkardiolog

Catarina Lundin

specialistläkare, klinisk genetiker, båda
Universitetssjukhuset i Lund

1. Arnestad M, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:361-7.

5. Wang DW, et al. Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:368-76.

Fysisk aktivitet ger färre osteoporosfrakturer

Osteoporosfrakturer har stora hälsoekonomiska konsekvenser, och ofta medför frakturen ett långvarigt och ibland kvarstående lidande. Hälften av alla svenska kvinnor och en fjärdedel av männen kommer att drabbas av en osteoporosfraktur. Det är således därför av stor vikt om vi kan förebygga dessa benbrott.

Vår frakturrisik påverkas både av genetisk konstitution och av livsstil. Livsstilsfaktorernas inflytande på osteoporosfrakturrisiken förefaller få ökad betydelse med stigande ålder [1]. En sådan modifierbar och möjlig livsstilsfaktor för frakturer bland äldre är fysisk aktivitet. Hög fysisk aktivitet kan förebygga frakturer genom att leda till förbättrad balansförmåga och minskad fallbenägenhet men också genom att öka skelettets hållbarhet.

Helst bör effekten av fysisk aktivitet utvärderas i en randomiserad studie. En sådan studie av fysisk aktivitet och frakturrisik är av metodologiska skäl svår att genomföra, och det finns heller ingen sådan publicerad. Vi får därför förlita oss på resultat från observationsstudier i våra rekommendationer. Tidigare studier

er som analyserat risk för osteoporosfraktur vid olika nivåer av fysisk aktivitet bland män har gett osäkra resultat. Vi har därför inom kohorten ULSAM (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men) analyserat om olika grader av fysisk aktivitet är relaterade till frakturrisik [2].

ULSAM har fördelen av att ha en mycket lång uppföljningstid vid upprepade undersökningar: de drygt 2 000 männen har följts från 50 års ålder vid sammanlagt fem undersökningstillfällen under den 35-åriga uppföljningstiden. Under denna tid har 22 procent drabbats av fraktur. Vi har analyserat hur antalet frakturer fördelade sig mellan tre nivåer av validerad självskattad fysisk aktivitet: låg, medel och hög.

Den höga nivån var inte en extrem aktivitetsnivå utan rapporterades av ca 50 procent av männen. Materialet analyserades med en tidsberoende analys; den analyserade exponeringen av fysisk aktivitet och andra variabler vi tog hänsyn till förändrades över tid. Vi kunde justera sambanden för ett stort antal möjliga störfaktorer som inte varit möjliga att ta hänsyn till i tidigare undersökningar.

Resultaten visade att jämfört med kategorin hög fysisk aktivitet hade de med låg fysisk aktivitet 150 procents ökad risk för höftfraktur och de med medelhög aktivitet 60 procents ökad risk för fraktur. En teoretisk beräkning indikerade att om alla män kunde öka sin aktivitetsnivå till den höga kategorin skulle en tredjedel av antalet höftfrakturer kunna undvikas. Vi hade också möjlighet att studera effekten av förändrad aktivitet under den långa uppföljningstiden.

Mycket av frakturrisiken föreföll vara en färskvara: ökad aktivitet reducerade risken för fraktur men minskad aktivitet gav ökad risk för fraktur. Resultaten indikerar således också att det aldrig är för sent att börja röra sig.

Karl Michaëlsson

lektor och överläkare, ortopedkliniken, Uppsala kliniska forskningscentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

1. Michaëlsson K, et al. Genetic liability to fractures in the elderly. Arch Intern Med. 2005;165(16):1825-30.
2. Michaëlsson K, et al. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. PLoS Med. 2007;4(6):e199.

Hård fysisk träning ökar risken för missfall

Kvinnor som utsätter sig för hård fysisk träning, såsom löpning, tennis eller squash, under tidiga delar av graviditeten ökar risken för missfall. Det visar en dansk studie presenterad i tidskriften BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Forskarna har utgått från närmare 93 000 gravida kvinnor. Dessa fick i graviditetsveckorna 12-16 frågor kring fysisk aktivitet.

Frågorna rörde hur många timmar per vecka de just då motionerade och vilken typ av motion det rörde sig om. Hård träning omfattade bl a löpning, tennis, squash och fotboll. Lågintensiv träning omfattade exempelvis aerobics för gravida och gång. Aktiviteter som ridning och simning klassades i egna grupper, utanför hård- eller lågintensiv träning.

Kvinnorna följdes sedan avseende missfall, som definierades som ofrivillig förlust av foster före fullgången graviditetsvecka 22. Bland samtliga kvinnor uppgav närmare hälften, 47 procent, att de deltog i någon typ av träning under den tidiga fasen av graviditeten. Av de tränande sysslade de flesta med lågintensiv träning under 75-149 minuter per vecka.



Foto: IBL

Sambandet mellan hård träning och missfall som sågs i studien gällde under graviditetens första del.

Det visade sig att hård träning, mellan 75 och 269 minuter per vecka, ökade risken för missfall med drygt fyra gånger jämfört med ingen träning. Vid lågintensiv träning i 75-269 minuter fördubblades risken.

Hård eller lågintensiv träning under kortare tid än 45 minuter per vecka ökade inte missfallsrisken. Inte heller ökade risken för de kvinnor som simmade, oavsett träningstid per vecka. Sambandet mellan träning och risk för missfall gällde bara under graviditetens första del; mellan graviditetsvecka 19 och 22 noterades inget samband mellan träning och missfall. Av samtliga när-

mare 93 000 graviditeter resulterade 3 187 i missfall, motsvarande 3,4 procent.

Vilken mekanism som kopplar träning till missfallsrisk är inte känt. Författarna spekulerar initialt över om minskat blodflöde till placenta på grund av ökad blodvolym till muskulaturen skulle kunna vara en förklaring. Eftersom högsta risken för missfall var kopplad till högintensiv träning för författarna dock fram möjligheten att skakningar och stötar under träningen kan ha betydelse.

Artikeln lär bli omdebatterad, och frågan är som bekant komplex. Fysisk aktivitet under graviditeten har t ex visats ha gynnsamma effekter för modern; bl a minskar risken för preeklampsi. Författarna betonar att de vill se fler studier inom ämnet innan det går att utfärda rekommendationer till gravida att begränsa sin fysiska träning under graviditeten.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

BJOG. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01496.x

Svårt rekrytera riskindivider till interventionsprogram mot diabetes

Två stora randomiserade studier har visat att insjuknandet i typ 2-diabetes kan förebyggas med livsstilsintervention [1, 2]. Om livsstilsinterventionen blir effektiv ur ett folkhälsoperspektiv beror huvudsakligen på svaren på två frågor: 1. Kan majoriteten av individer med förhöjd risk för diabetes motiveras att delta i livsstilsinterventionen? 2. Hur väl genomför och fullföljer deltagarna interventionen?

Vi undersökte den första frågan genom att studera rekryteringsgraden av individer med förhöjd risk att utveckla diabetes, dvs med nedsatt glukostolerans (IGT) och/eller förhöjt fasteglukos (IFG), till en randomiserad interventionsstudie [3]. Riskindividerna identifierades konsekutivt i samband med deras deltagande i Västerbottens hälsoundersökningar, en befolkningsinriktad intervention i vilken 40-, 50- och 60-åringar bl a ges ett hälsosamtal och genomför ett oralt glukostoleranstest.

Den randomiserade livsstilsinterventionen skulle bestå i regelbunden motion och kostinformation med stöd av utbildade instruktörer från en ideell organisation (Korpen). Under tre månader identifierades 50 riskindivider. Åtta av

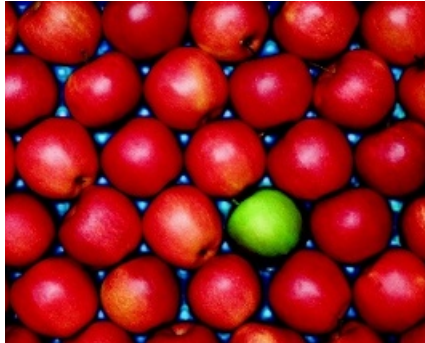


Foto: Scanpix

Av 50 rekryterade riskindivider kvarstod en (1) att randomisera efter uppföljande undersökningar. Liknande svårigheter finns i fråga om fler studier.

dem (16 procent) tackade ja till att delta i livsstilsinterventionen. Efter uppföljande undersökningar inför randomiseringen kvarstod endast en (1) av de åtta personerna att randomisera.

Vår studie visar på svårigheten att rekrytera majoriteten av riskindividerna till livsstilsintervention, vilket krävs för att interventionen ska ha effekt på folkhälsan i den allmänna befolkningen. En liknande slutsats går att finna om man noggrant granskar inklusionsgraden i de två

stora randomiserade studierna [4, 5]. Man bör därför vara försiktig när man extrapolerar de stora randomiserade studiernas positiva resultat till den allmänna populationen riskindivider.

Vår slutsats blir att man bör överväga flera alternativa strategier när man ska implementera resultaten från randomiserade studier.

Olov Rolandsson

docent, Allmänmedicin,
Norrlands universitetssjukhus,
Umeå

1. Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
2. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
3. Ruge T, et al. Recruiting high-risk individuals to a diabetes prevention program: how hard can it be? *Diabetes Care.* 2007;30:e61.
4. The Diabetes Prevention Program Research Group: The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care.* 2002;25:2165-71.
5. Eriksson J, et al. Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia.* 1999; 42:793-801.

Ensamhet får konsekvenser på gennivå

Ensamhet leder till förändrat uttryck av vissa gener, vilket i förlängningen sannolikt kan innebära ökad känslighet för infektioner. Det visar en studie presenterad i *Genome Biology*.

Forskare från Kalifornien har låtit 153 personer mellan 50 och 70 års ålder fylla i ett formulär, UCLA Loneliness Scale, med frågor om ensamhet. Frågorna handlade främst om deltagarnas subjektiva upplevelse av ensamhet och inte om antalet vänner och bekanta de uppgav att de hade. Forskarna tog sedan den grupp av åtta personer som kände sig

»... uttrycket av 209 gener skiljde sig markant mellan grupperna. Intressant nog kodade samtliga dessa gener för proteiner som på olika sätt var kopplade till immunförsvaret.«

minst ensamma enligt testet och de sex som upplevde sig som mest ensamma. Dessa genomgick en genanalys, där uttrycket av alla 22 000 kända mänskliga gener analyserades.

Bland dessa upptäckte forskarna att uttrycket av 209 gener skiljde sig markant mellan grupperna. Intressant nog kodade samtliga dessa gener för proteiner som på olika sätt var kopplade till immunförsvaret. Ensamma individer överuttryckte bl a ett antal gener kopplade till inflammation och underuttryckte gener kopplade till produktion av antikroppar och antivirala funktioner.

Att social ensamhet leder till ökad risk för sjukdomar och död är känt sedan tidigare, men om det beror på faktorer som avsaknad av socialt nätverk eller om det orsakas av rent biologiska mekanismer alternativt en kombination av de båda är ofullständigt känt. Tidigare forskning har indikerat att ensamma

människor skulle ha högre halter av stresshormonet kortisol, något som kan te sig paradoxalt då ensamma människor har ökad förekomst av kroniska inflammatoriska tillstånd och ökad infektionskänslighet trots att kortisol som bekant har antiinflammatoriska egenskaper.

Författarna konstaterar att upplevelse av ensamhet och social isolering har biologiska konsekvenser som når ned på gennivå. Vad som är värt att notera för övrigt är författarnas kommentar kring att ensamhet inte definieras av hur många människor man har som bekanta utan av upplevelsen av att man inte har en mindre grupp människor som man känner sig nära under lång tid.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Genome Biology. 2007;8:R189.