

Interleukin-1 åter i blickfånget

Förhoppningarna kring läkemedelskandidater som blockerar effekterna av interleukin-1 (IL-1) mot sjukdomar som reumatoid artrit (RA) var länge stora. Men efter framgångarna med TNF-alfa-hämmare fick IL-1-hämmande substanser se sig fränsprungna, och intresset föll snabbt. Nu verkar dock vinden ha vänt på nytt, och flera forsknings- och läkemedelsbolag satsar stort på IL-1-blockerande substanser som provas i klinisk fas. Det skriver tidskriften Nature, som gjort en sammanställning över fältet.

IL-1 var ett av de cytokiner som först upptäcktes, det var 1977 som IL-1 beskrevs första gången. Då ifrågasatte många forskare att ett och samma protein kunde ha så skilda effekter som exempelvis att påverka lymfocyter, orsaka feber och verka degenererande på leder. Just effekten på leder gjorde IL-1-blockerande substanser till lovande RA-preparat, och flera läkemedelskandidater prövades.

I dag finns en IL-1-blockerande substans, anakinra (Kineret), på marknaden mot RA. Anakinra, som godkändes 2001, har utvecklats av det amerikanska bioteknikbolaget Amgen, men de kommersiella framgångarna har låtit vänta på

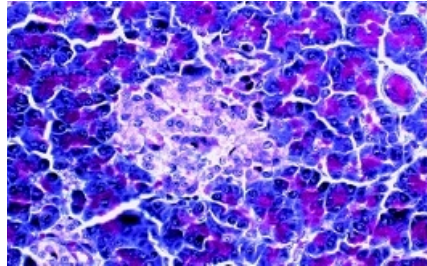


Foto: SPU/BL

Trots motgångar har forskningen kring IL-1 fortsatt. Hämning av proteinet visar sig kunna vara gynnsamt vid oväntade sjukdomar som t ex diabetes. Bilden: Tvärsnitt genom langerhansk cellö, lila = betaceller.

sig. Bidragande till detta, och till det allmänna ointresset från industrins sida för IL-1-hämmare som läkemedelsklass, har som nämnts inte minst varit TNF-alfa-hämmarnas segertåg. De tre mest säljande TNF-alfa-hämmarna hade under 2006 en total försäljning på svindlande 64 miljarder kronor.

Men trots kommersiella motgångar har forskningen kring IL-1 fortsatt att bredda kunskapsfronten. Nu har studier presenterats som indikerar att hämning av proteinet kan vara gynnsamt vid gikt men också vid mer »oväntade« sjukdo-

mar, som diabetes, där substanserna tros blockera destructionen av betacellerna, samt alzheimer.

I kölvattnet till detta har också det kommersiella intresset vaknat på nytt, och nu finns en IL-1-hämmare i fas III med indikationen Muckle-Wells' syndrom, en ovanlig, ärftlig inflammatorisk sjukdom. Därtill finns ytterligare minst två IL-1-hämmare mot RA i klinisk prövning samt ett preparat mot typ 2-diabetes i fas I. De flesta av läkemedelsjättarna har därtill IL-1-hämmande substanser i preklinisk fas.

Monoklonala antikroppar är ett bra exempel på ett forskningsfält där stora förhoppningar först grusades och där fältet ansågs som »dött« men där man sedermera kom att skörda enorma framgångar, inte minst kommersiellt. Om IL-1-hämmarna drabbas av ännu ett bakslag eller om det blir »andra gången gillt« återstår emellertid ännu att se.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nature. 2007;450:600-1.

Dopaminreceptorer och beslutsfattande

Påverkar dopaminreceptorn D2 vår förmåga att lära oss av våra misstag? Det tror en grupp forskare från Tyskland som presenterar sina rön i en artikel i Science. Resultaten refereras även av News@nature. Dopamin är en signalsubstans i hjärnan som är central för välbefinnande men också för vår förmåga att lära oss. Lite förenklat kan man säga att ett beteende som resulterar i höjda halter av dopamin och i välbefinnande är ett sådant hjärnan vill få oss att upprepa. Analogt är beteende som resulterar i sänkta halter av signalsubstansen något vi bör undvika.

Det har hävdats att just sänkta halter av dopamin i vissa regioner i hjärnan påverkar D2-receptorer och bidrar till att »lära« individen att undvika beteendet. Det har i sin tur resulterat i teorin att människor med få D2-receptorer, eller receptorer som inte fungerar optimalt, tenderar att upprepa sina misstag oftare än andra och löpa ökad risk att utveckla missbruk av t ex alkohol, narkotika och hasardspel.

Författarna har tittat på beslutsfat-

tande hos 26 män som genomgick funktionell magnetkameraundersökning i samband med studien. Bland dessa hade tolv individer en mutation som resulterar i minskat uttryck av D2-receptorer.

Försökspersonerna fick titta på symboler på en skärm och välja en av dem. Detta resulterade i en positiv återkoppling i form av en »smiley« (symbol för glad gubbe) på skärmen alternativt negativ återkoppling i form av en arg gubbe. Därefter gjordes försöket om. Samma symbol resulterade i 80 procent av fallen i en smiley medan en annan symbol gav en arg gubbe i 80 procent av fallen. Därtill fanns symboler som gav arga och glada gubbar lika ofta.

Båda grupperna hade lika lätt att lära sig symbolen som i majoriteten av fallen gav en glad gubbe, men individerna med mutation i D2-receptorn hade betydligt svårare att lära sig av den negativa återkopplingen att undvika den symbol som ofta gav en arg gubbe. MR-undersökningen visade att individer med normala D2-receptorer hade ökad aktivitet i hip-

pocampus, central för inlärning, under processen jämfört med individerna med mutationer i D2-receptorn. När negativ återkoppling gavs var därtill aktiviteten minskad även i posteriora mediala frontala kortex (pmFC), en region central för återkoppling och beslutsfattande, hos individerna med D2-mutation jämfört med hos kontrollerna.

Man kan onekligen tycka att försökssituationen i studien är konstlad, och författarna betonar också att beslutsfattande är en mycket komplex process som givetvis involverar många fler aspekter än bara mängden D2-receptorer. Men rönen kan trots det visa på en relevant biologisk mekanism som kan vara intressant inom exempelvis missbruksforskning. Tidigare studier har bl a funnit minskade nivåer av D2-receptorer i striatum hos individer med narkotikaberoende.

Anders Hansen

läkare frilansjournalist

Science. 2007;318:1642-5.
Nature. doi: 10.1038/news.2007.358

Vältränade lever längre

Vältränade individer över 60 års ålder lever längre än otränade oavsett om de är överviktiga eller inte. Det rönet presenteras i tidskriften *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. Det är forskare från USA som har tittat på data från drygt 2 600 amerikaner över 60 års ålder.

Studiedeltagarna, som till 80 procent utgjordes av män, ingick i vad som kallas *Aerobics Center Longitudinal Study*, som pågick under perioden 1979–2001. Vid studiens början fick de genomgå ett konditionstest där maximal arbetsbelastning mättes. Därtill mättes även midjemått, vikt och längd. 450 individer avled under den period som studiedeltagarna följdes, vilken i genomsnitt uppgick till 12 år per individ. Totalt omfattar studien data från 31 236 personår.

Det visade sig att individer med högt BMI löpte ökad risk att dö. I gruppen med BMI under 25 avled 13,9 individer per 1 000 individer och år. I grupperna med BMI mellan 25 och 29,9 respektive mellan 30 och 34,9 var dödligheten 13,3 respektive 18,3. För gruppen med BMI ≥ 35 uppgick siffran till hela 31,8.

Sambandet mellan BMI och dödlighet står sig efter att forskarna justerat för faktorer som kön och ålder. Intressant nog visade det sig också att risken att dö var minskad hos vältränade individer, oavsett vad de hade för BMI och midje-



Vältränad man över 60 år, oavsett övervikt, löper mindre risk för sjukdom och död.

mått. I gruppen med de 20 procent bästa resultaten på träningstestet var dödligheten 8,1 per 1 000 patientår. Det ska jämföras med 32,6 i gruppen med sämst 20 procent av resultat på testet. Riskminskningen hos vältränade står sig efter att författarna rensat för faktorer som rökning och, som nämnts, även för BMI och midjemått. Som exempel kan nämnas att vältränade med BMI mellan 30 och 34,9 löpte minskad risk att dö jämfört med otränade normalviktiga.

Vid sidan av minskad dödlighet hade vältränade överlag dessutom färre kardiovaskulära riskfaktorer, såsom diabe-

Värmebehandling lika bra som kirurgi vid förstörd prostata

Många minimalinvasiva metoder för behandling av symtomgivande prostataförstoring (benign prostatahyperplasi, BPH) har prövats under det senaste decenniet. Mikrovågsbehandling är den av dessa metoder som visat sig vara mest konkurrenskraftig. Särskilt lovande blev mikrovågsmetoden när feedback-tekniken (ProstaLund Feedback Thermotherapy = PLFT i Europa och sedan 2003 i form av CoreTherm i USA) introducerades för cirka tio år sedan.

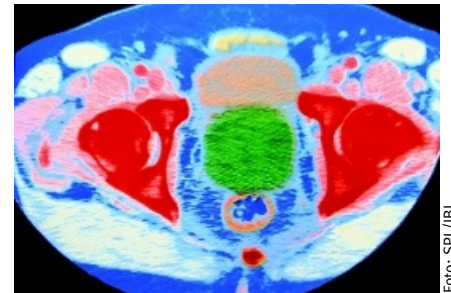
Denna svenska metod går ut på att behandlingen styrs av den temperatur som man med en nål mäter upp inne i prostatakörteln under själva behandlingen, vilket i sin tur möjliggör optimerad behandling av den enskilde individen. Uppmuntrade av mycket goda preliminära resultat ville vi på ett kontrollerat sätt undersöka om metoden verkligen skulle kunna mäta sig med vanlig operation, dvs transuretral prostataresektion, TURP, som ju länge har ansetts som etablerad standard.

I en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie på 154 patienter jämförde vi därför PLFT (CoreTherm) med TURP. Studien pågick under åren 2000–2006. Förhållandet mellan antalet inkluderade patienter var 2:1, och 100 patienter ingick i PLFT-gruppen.

Vid femårsuppföljningen, som omfattade två tredjedelar av de ursprungliga patienterna, fann vi precis som vid ett- och treårsuppföljningarna att såväl symptom som besvär hade förbättrats högst avsevärt (både statistiskt och kliniskt signifikant) och detta lika mycket i båda grupperna. En förbättrad tömningsförmåga med ett signifikant bättre urinflöde sågs också i båda grupperna.

Det gick alltså inte att statistiskt se någon skillnad i resultat mellan TURP-operation i sluten vård och poliklinisk mikrovågsbehandling, PLFT, i lokalbedövning. Den enda skillnad man kunde se, men som alltså verkade betydelselös för både symptom, besvär och urinflöde under den fem år långa uppföljningen,

tes, hypertoni och hyperlipidemi. Författarna konstaterar att övervikt givetvis är en viktig riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och död men att det finns anledning att inte stirra sig blind på vikten utan att också fokusera på motion och kondition och försöka få fysiskt inaktiva



En svensk randomiserad, kontrollerad multicenterstudie har jämfört mikrovågsbehandling med operation vid benign prostatahyperplasi. Bilden: Datortomografi som visar förstörd prostata (grön).

var att prostatastorleken minskade signifikant mer efter behandling i operationsgruppen än i mikrovågsgruppen.

Säkerhetsprofilen (safety) var på både kort och lång sikt betydligt mer gynnsam för mikrovågsbehandling än för operation. Vår slutsats var att PLFT sannolikt är ett bättre behandlingsalternativ än vanlig operation, TURP, och därför kan rekommenderas som förstahandsmetod.

Att resultaten står sig efter så lång tid som fem år är mycket lovande. Effekterna av både PLFT (CoreTherm) och TURP är på en helt annan och bättre nivå än de är efter behandling med t ex läkemedel. Symtom och besvär elimineras till en sådan grad att man uppnår en situation som är fullt jämförbar med den hos jämngamla, besvärsfria män. Man skulle alltså enkelt kunna sammanfatta intrycken av studien med att PLFT verkar vara en enkel och bra behandling, som är lika bra som operation.

Anders Mattiasson
professor, överläkare, Urologi,
Universitetssjukhuset i Lund.

Mattiasson A, et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology*. 2007;69(1):91-7.

människor att röra på sig mer, alldeles oavsett om de är överviktiga eller inte.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

JAMA. 2007;298:2507-16.