

Genetisk variation årets upptäckt

Ökad förståelse kring hur vår arvs massa skiljer sig mellan olika individer är 2007 års viktigaste vetenskapliga upptäckt, enligt den prestigefyllda tidskriften Science, som listat vad tidskriften anser är de viktigaste vetenskapliga landvinningarna under det gångna året.

Alltsedan HUGO-projektet – vilket som bekant omfattade kartläggning av samtliga tre miljarder baspar i det mänskliga genomet – färdigställdes 2001 har den genetiska forskningen gjort stora landvinningar. Initialt har det främst handlat om vilka genetiska faktorer som särskiljer människan från andra arter, men under de senaste åren, inte minst under 2007, har fokus i stället flyttats till vilka delar av genomet som skiljer sig mellan olika människor, skriver Science.

I dag beräknar man att det finnas runt 15 miljoner platser i genomet där ett baspar kan skilja sig från en människa till en annan, s k singelnukleotidpolymorfism (SNP). Drygt 3 miljoner av dessa SNP har redan kartlagts.

»Genome wide association« är en teknik för att analysera hur olika områden i genomet skiljer sig mellan exempelvis friska individer och individer som drabbats av en viss sjukdom. Med hjälp av genome wide association kan hundratusentals SNP analyseras hos tusentals individer. Tekniken har resulterat i upptäckt av gener som kopplats till ökad risk för olika sjukdomar men också i kunskap om vilken procentuell riskökning en specifik mutation/variant i en enskild SNP leder till avseende en viss sjukdom.

Under 2007 har det publicerats ett flertal studier över nyupptäckta sjukdomsgener i välrenommerade tidskrifter baserade på genome wide association. Till sjukdomarna där det nyligen presenterats »kandidatgener« med hjälp av tekniken hör bland annat glaukom, amyotrofisk lateralskleros (ALS), multipel skleros (MS), typ 2-diabetes, koloncancer och Crohns sjukdom. Fördelarna i form av att behandling potentiellt kan skraddarsys när man i detalj känner till vilka genetiska faktorer som bidrar till en viss sjukdom (personalized medicine) är uppenbara.

Men det följer också risker med de nya teknikerna. Science varnar för att kartläggning av genomet kan användas för diskriminering, t ex skulle försäkringsbolag eller arbetsgivare kunna kräva ge-



Foto: SFL/IBL

Allt lägre kostnader för kartläggning av arvs massa har resulterat i en ny företagsnisch: »personal genomics«.

netiska test när någon vill teckna en livförsäkring eller inför en anställning.

Vad som i högsta grad bidragit till den snabba utvecklingen är att kostnaden för att analysera arvs massa sjunkit drastiskt. I dag går det att få sina samtliga tre miljarder baspar sekvenserade för 2–7 miljoner kronor, en bråkdel av vad det tidigare kostat.

I kölvattnet har en industri utvecklats som benämns »personal genomics«. Få lär vara beredda att betala miljontals kronor för kartläggning av hela sin arvs massa, men flera företag har arbetet fram sekvensering av kortare relevanta områden i genomet, kopplade till sjukdomar, som kan kartläggas för en betydligt mindre penning. Till dessa hör företaget 23andme, som backas av sökjätten Google, och isländska Decode genomics. Kunder till företagen kan, till en kostnad av cirka 7 000–20 000 kronor, skicka in saliv eller blod och få ett stort antal SNP analyserade.

Kritiker har hävdad att det i de flesta fall inte är relevant att få reda på saker om sitt genom och att omotiverade genetiska undersökningar kan leda till onödiga oro. Vad säger man exempelvis till en in-

divid som just fått veta att han löper 20 procents ökad risk att drabbas av koloncancer på grund av en upptäckt SNP eller till någon som fått reda på att han eller hon löper ökad risk att drabbas av en sjukdom där ingen behandling finns.

Företagen kontrar med att individerna ges möjlighet att själva minska riskerna när de vet vad de bör vara särskilt försiktiga med, exempelvis ändra kost- och motionsvanor. Dessutom menar förespråkarna att tekniken uppmuntrar till att människor lär sig mer om genetik och att testen kan ses som en slags underhållning. För detta har till och med ett uttryck myntats, »recreational genomics«. Science konstaterar att debatten lär fortsätta att rasa framgent i takt med att kunskapsmassan om hur gener och SNP kan kopplas till sjukdomsrisik och personlighetsdrag ökar.

Efter ökad kunskap om människans genetiska variation, som alltså toppar Sciences lista, återfinns bl a kartläggning av adrenalinreceptorn och ökad förståelse kring kosmiska partiklar på listan.

Sciences listning över de största vetenskapliga landvinningarna under året inkluderar samtliga vetenskapliga discipliner, inte bara biologi och medicin, och är en återkommande tradition. Tidskriften har ofta varit pricksäker. År 2002 utnämndes RNA-interferens som årets upptäckt. Fyra år senare tilldelades RNA-interferens Nobelpriset i medicin.

Fjolårets vinnare fanns inom matematiken, lösningen av Poincarés förmodan, ett matematiskt problem som gäckat matematiker sedan 1904. Matematikern bakom lösningen, Grigorij Perelman, tilldelades 2006 Fieldspriset, det finaste priset som finns inom matematik, för sin prestation.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Science. 2007;318:1842-3.
Se också sidan 345 i LT 6/2008.

» Science konstaterar att debatten lär fortsätta att rasa framgent i takt med att kunskapsmassan om hur gener och SNP kan kopplas till sjukdomsrisik och personlighetsdrag ökar.«

Bra långtidsresultat med hudsparande mastektomi följt av direktrekonstruktion

BJS Vid klassisk mastektomi tas bröstvärtan och huden ovanför tumörområdet med i preparatet, och patienten blir slät på toraxväggen. Det har blivit allt vanligare att erbjuda patienterna en direktrekonstruktion av bröstet i samband med mastektomi, oftast med ett implantat. För att få hudtäckning av bröstet sparas mer hud.

Med hudsparande mastektomi brukar man mena att ytterligare hud sparas så att patienten kan bevara sin submammarfåra och få ett visst häng. Det innebär att bröstvärtan med värtgård avlägsnas tillika med ett eventuellt ärr efter en tidigare bröstoperation och borttagande av hela bröstkörteln. Osäkerhet har rått om ett sådant ingrepp är tillräckligt onkologiskt säkert.

Meretoja och medarbetare, bl a von Smitten och Asko-Sejlavaara från Finland, redovisar tio års uppföljning av en konsekutiv serie av patienter opererade med hudsparande mastektomi och direktrekonstruktion. Materialet består av 207 kvinnor som opererades mellan 1992 och 2001 vid Centralsjukhuset i

Helsingfors, Finland. Hudsparande mastektomi inklusive axillarutrymning utfördes av erfarna bröstkirurger och direktrekonstruktion av ett team av plastikkirurger med ett antal metoder beroende på patientens anatomi och önskan, såsom submuskulärt placerade implantat, latissimus dorsi-lambåer, mikrovaskulära lambåer: transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flaps eller deep inferior epigastric perforator microvascular flaps (DIEP).

Övrig adjuvant kemoterapi och strålbehandling gavs enligt det finska nationella vårdprogrammet. Strålbehandling gavs i allmänhet vid spridning till fyra lymfkörtlar eller vid en tumördiameter över 5 cm.

Resultaten visade på en frekvens av hudnekros på 10,1 procent, hematom 10,6 procent, infektion 3,4 procent, anastomostrombos 5,3 procent och bräck 2,6 procent. Under uppföljningen på i medeltal 70 månader utvecklade 5,8 procent av patienterna med stadium 0–2 ett lokoregionalt recidiv även om ingen av dem senare utvecklade fjärrmetastaser. Frekvensen lokoregionala recidiv

hos stadium III-patienter var 31 procent (5 av 16).

Författarnas bedömning är att hudsparande mastektomi som följs av direktrekonstruktion av bröstet är en både kirurgiskt och onkologiskt säker metod, särskilt för tumördiameter under 5 cm.

De finska resultaten stödjer erfarenheter från Sverige och internationellt, och andra studier stödjer även förfarandet att spara bröstvärtan om fryssnitt från basen av bröstvärtan taget under operation visar frånvaro av tumörceller. Att erbjuda en så avancerad direktrekonstruktion som redovisas i detta arbete och inte bara en rekonstruktion med ett submuskulärt placerat implantat är ovanligt i Sverige.

Leif Perbeck

docent, överläkare,
Bröstcentrum,
kirurgiska kliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset Solna

Meretoja TJ, et al. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Br J Surg.* 2007;94:1220-5.

Autism länkad till kromosomfel



En amerikansk studie presenterad i tidskriften *New England Journal of Medicine* visar en koppling mellan ett kromosomfel och autismspektrumstörning.

Det rör sig om en kortare deletion eller multiplikation av ett kort fragment på kromosom 16 vilken tros orsaka runt 1 procent av alla fall av autismspektrumstörning.

Författarna har tittat på ca 750 individer med autism och deras familjer och friska kontroller. Patienterna har ingått i vad som kallas Autism Genome Research Exchange, en databas med DNA från familjer där minst en person är drabbad av en autismspektrumstörning.

Fem av patienterna med sjukdomen hade en deletion av det aktuella segmentet och ytterligare fyra hade en multiplikation av det, vilket sammantaget alltså

motsvarar en dryg procent av samtliga fall. Ingen av de friska kontrollerna uppvisade kromosomfelet. Vad som är intressant är att det verkar som om kromosomfelet inte ärvs från föräldrarna, då det inte påträffats bland de drabbades föräldrar.

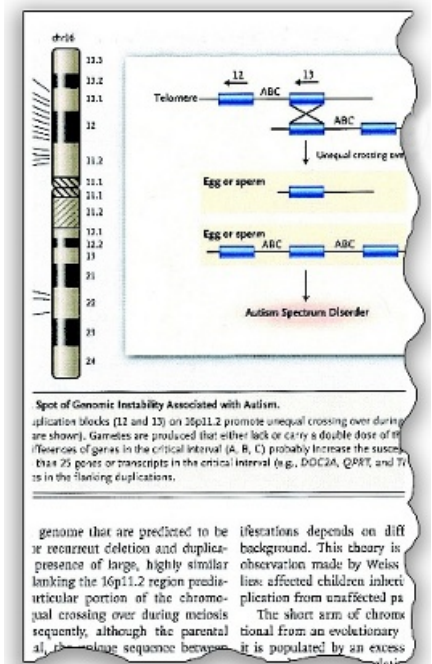
Autismspektrumstörning är ett brett begrepp. Sammantaget har det en prevalens kring 0,5 procent. Det drabbar oftare pojkar och bryter ut när barnet är litet, normalt före 3 års ålder.

Epidemiologiska studier har visat att den genetiska komponenten är kraftig, men i dag kan bara 10 procent av alla fall av autism förklaras med ett känt genetiskt fel, en siffra som dock lär växa under kommande år, i takt med nya genetiska forskningsframsteg.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencap.se

N Engl J Med. doi:10.1056/NEJMoa075974



Kortare deletion eller multiplikation av ett fragment på kromosom 16 tros orsaka autism. Kromosomfelet fanns inte hos föräldrarna. Bilden: Del ur den refererade artikeln.

Förståelse kring klaffsjukdomar gav Laskerpriset

Det är svårt att tro att det mesta vi i dag gör inom hjärtkirurgin var helt otänkbart för bara 50 år sedan. Utvecklingen med hjärt-lungmaskin, myokardpreservation och optimering av postoperativ vård har gjort allt mer avancerade hjärtkirurgiska ingrepp möjliga. I dag är det rutin att ge patienter nya kranskärl, byta en hjärtklaff eller ersätta en vidgad torakalaorta. Vi opererar inte bara fler patienter utan också äldre och sjukare. Hjärtkirurgin genomgår en kontinuerlig och snabb utveckling mot allt mer patientvänliga metoder.



Albert Starr



Alain Carpentier

2007 års Laskerpristagare inom klinisk medicin, Alain Carpentier och Albert Starr, har båda upplevt och mycket starkt bidragit till utvecklingen inom kirurgisk behandling av hjärtklaffsjukdom. Albert Starr [1] var som nybliven toraxkirurg i slutet av 1950-talet väl medveten om de ytterst begränsade möjligheter som då fanns till kirurgisk korrektion vid klaffsjukdom. Genom flera års utvecklingsarbete med hydraulikingenjören Lowell Edwards konstruerade han den första mekaniska hjärtklaffen.

Den första operationen i augusti 1960 [2] kom att förändra hjärtkirurgin full-

ständigt. Klaffen som anpassats för mitralklaffbyte kom snabbt att användas vid byte av även aorta- och trikuspidalklaffen. Trots att man första året hade en mortalitet på 50 procent dröjde det inte mer än några år innan mortaliteten vid klaffbyte var nere i några procent – och detta gällde patienter som var döende i en sjukdom som inte var behandlingsbar.

Mekaniska klaffar är dock trombogena och medför livslång behandling med antikoagulantia. Detta drev Alain Carpentier [3] att utveckla

den första biologiska hjärtklaffen. En biologisk klaff är inte trombogen som en mekanisk klaff, och med en sådan kunde framför allt äldre patienter, unga kvinnor som vill bli gravida och patienter som inte tolererar antikoagulantia opereras [4]. Den biologiska klaffen har kommit att bli ett allt vanligare alternativ vid klaffbyte trots att vi vet att den har begränsad hållbarhet.

Alain Carpentier insåg tidigt att en bibehållen, rekonstruerad klaff hos patienten eliminerar antikoagulantia/trombogenitetsproblematiken, som de mekaniska klaffarna ger upphov till, och problemen med klaffstenosering och begränsad hållbarhet, som de biologiska

klaffarna är förknippade med. Genom att noggrant analysera den friska mitralklaffens anatomi, fysiologi och funktion utvecklade han den rekonstruktiva klaffkirurgin, och vi kan nu reparera och rekonstruera upp till 90 procent av sjuka mitralklaffar [5]. Detta koncept har nu också kommit att inbegripa rekonstruktion av aortaklaffar.

Albert Starrs och Alain Carpentiers arbeten inom klaffkirurgi revolutionerade hjärtkirurgin till miljontals patienters fromma. Genom ett kontinuerligt sökande efter bättre alternativ har de varit banbrytande i den utveckling vi har, där vi nu kan skraddarsy den bästa operationen för varje enskild patient med klaffsjukdom. Nog är väl det värt ett Laskerpris!

Anders Franco-Cereceda

professor, överläkare, thoraxkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

1. Starr A. The artificial heart valve. *Nat Med.* 2007;13:12-6.
2. Starr A, et al. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg.* 1961;154:726-40.
3. Carpentier A. The surprising rise of nonthrombogenic valvular surgery. *Nat Med.* 2007;13:17-20.
4. Binet JP, et al. Implantation de valves hétérogènes dans le traitement de cardiopathies aortiques. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D.* 1965;261:5733-4.
5. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the »French correction«. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:323-37.

Ska heroinister behandlas med heroin?

Ska svårbehandlade heroinister kunna behandlas med heroin? Den extremt kontroversiella frågan debatteras i BMJ. Tidskriften lyfter fram två debattörer som argumenterar för och emot.

Jurgen Rehm, ordförande vid Centre for addiction and mental health i Toronto, argumenterar för att det kan vara motiverat att använda sig av heroinbehandling i särskilda fall.

Rehm hänvisar till studier genomförda i Tyskland, Schweiz och Nederländerna där det visat sig att behandling med heroin varit framgångsrik för missbrukare som inte lyckats få bukt med sitt missbruk trots flera tidigare olika behandlingsregimer. På lång sikt minskade beroendet av drogen, och behandlingen hade även sociala fördelar. Därtill var den mer kostnadseffektiv än behandling med metadon. Mortaliteten var dessutom lägre än med andra behandlingsformer, och inget tyder på att heroinbehandling skulle leda till ökad generell ac-

ceptans gentemot drogen från samhällets sida, anser Rehm.

Neil McKeganey, professor inom missbruksfrågor vid universitetet i Glasgow, argumenterar emot. Att acceptera att heroin ges till heroinister är att kapitulera inför en eskalerande missbruksproblematik i samhället, anser han. Han ställer sig tveksam till de studier som har genomförts och anser att heroinbehandling ofta är betydligt dyrare än metadonbehandling ur ett samhällsperspektiv.

Till detta kommer sedan det faktum att enskilda läkare kommer att utsättas för hård press från patienter att skriva ut preparatet. McKeganey skriver vidare att heroinbehandling visserligen skulle kunna vara motiverad, men bara om målet är att minska riskerna för spridning av blodsmitta som hepatit och HIV, överdosering av heroin och kriminalitet i samhället till följd av missbruk.

Men är syftet att få bukt med den rena missbruksproblematiken är det fel väg,



Heroin som läkemedel för svårbehandlade heroinister är ämne för debatt i BMJ. Bilden: Heroinmolekylen i en sked.

Foto: SPL/IBL

anser McKeganey, som vidare hänvisar till undersökningar där missbrukare uppgett att deras primära mål är att bli av med sitt missbruk, inte att bibehålla det under mer reglerade former. Samhället har ett ansvar att försöka göra individer drogfria, och heroinbehandling skulle leda till att individer ges incitament att bibehålla sitt missbruk i stället för att bryta det.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2008;336:71; 2008;336:70.