

# PERORALA ANTIDIABETIKAS VERKNINGSMEKANISM

## Sulfonylureapreparat stänger ATP-reglerad kaliumkanal

**Antidiabetika av sulfonylureatyp har sedan mitten av 1950-talet använts i behandlingen av typ 2-diabetes. Först under de senaste åren har verkningsmekanismen för dessa läkemedel klarlagts. Med en kombination av elektrofysiologiska och molekylärbiologiska metoder har det jonkanalkomplex som utgör receptorn för sulfonylurea kunnat beskrivas. Dessa kunskaper öppnar nya möjligheter till framtagande av mer effektiva läkemedel mot diabetes.**

Upptäckter av nya läkemedel har i många fall sitt ursprung i substanser avsedda för helt andra sjukdomar. Något av ett typexempel är upptäckten av antidiabetika av sulfonylureatyp, vilka har sitt ursprung i sulfapreparat. Med den snabba utvecklingen av sulfonamider under andra världskriget ökade användandet av dessa preparat mot olika typer av bakteriella infektioner. Ett av de första sulfapreparaten syntetiserades 1941 i Tyskland. Marcel Janbon i Montpellier, Frankrike, behandlade tyfoidsjuka patienter med preparatet, men rapporterade 1942 biverkningar i form av hypoglykemier (se ruta Historik). Något år senare kom detta fenomen att studeras noggrannare i djurförsök utförda av Au-

guste Loubatières, Montpellier, och man kunde då dra slutsatsen att sulfapreparatet orsakade lågt blodsocker genom att stimulera insulinfrisättning. Emellertid ledde inte heller denna upptäckt till en klinisk tillämpning. Först efter den tredje oberoende upptäckten av de så kallade sulfonylurea(SU)preparatens hypoglykemiska effekter, 1955, i dåvarande Västtyskland, genomfördes kliniska studier av deras användning i behandlingen av diabetes mellitus. Den första sulfonamid som saknade bakteriostatisk effekt, men som hade hypoglykemisk och antidiabetisk effekt, var tolbutamid. Denna substans togs i kliniskt bruk 1956 i behandlingen av typ 2-diabetes. Senare syntetiserades andra generationens SU-preparat (glibenklamid, glipizid), vilka är 1 000 gånger mer potenta än tolbutamid.

### Mekanismer för glukos-inducerad insulinsekretion

De cellulära mekanismer varmed SU-preparaten initierar insulinsekretion var länge okända, mycket beroende på att man inte heller hade kunskap om hur glukos stimulerar insulinsekretion. På 1960-talet kunde man dock visa att glukos ger upphov till ett typiskt mönster av elektrisk aktivitet i den insulinproducerande  $\beta$ -cellen. Mönstret karaktäriseras av att membranpotentialen oscillerar med ca 10 sekunders intervall, mellan en relativt negativ nivå och en depolariserad så kallad plåtåpotential. På plåtåpotentialen, ca  $-40$  mV, utgår kalciumberoende aktionspotentialer (se Figur 1). Stimulering av  $\beta$ -cellen med tolbutamid visade sig ge upphov till ett i princip identiskt mönster i elektrisk aktivitet.

Man kunde senare visa att effekten av glukos och tolbutamid på membranpotentialen berodde på ett minskat flöde av kaliumjoner över cellmembranet. Under slutet av 1970-talet utvecklades patch-clamp-metoden, en elektrofysiologisk teknik vilken gör det möjligt att i detalj studera enskilda jonkanalers aktivitet, bl a i de små insulinproducerande  $\beta$ -cellerna [1]. Följaktligen kunde man i början av 1980-talet beskriva en ny typ av kaliumkanal, som regleras av den



**SERIE**

### Läkemedelsmekanismer

Tidigare artiklar i serien »Läkemedelsmekanismer» har publicerats i Läkartidningen 19/97, 26–27/97, 36/97, 38/97, 39/97 och 42/97.

energirika substansen ATP. Kanalen identifierades först i hjärtmuskelceller [2] och beskrevs året efter i  $\beta$ -cellen [3, 4]. Man visade att kanalen, i isolerade membranbitar, var mycket känslig för intracellulärt adenosintrifosfat (ATP). Således karaktäriseras denna kaliumkanal av att dess aktivitet hämmas med ökande koncentration av ATP, varför den kom att kallas den ATP-reglerade kaliumkanalen ( $K_{ATP}$ -kanalen).  $K_{ATP}$ -kanaler har senare även beskrivits i skelettmuskulatur, hjärna, vaskulära och icke-vaskulära glatta muskelceller. Studier i olika vävnader visade att känsligheten för ATP, förmågan att leda kalium samt kanalens farmakologi skiljer sig

### Historik

- 1942** Hypoglykemiska biverkningar noteras som komplikation till sulfabehandling.
- 1956** Sulfonylureapreparat börjar användas vid behandlingen av diabetes.
- 1968** Tolbutamid upptäcks stimulera elektrisk aktivitet i  $\beta$ -cellen.
- 1983** ATP-reglerade K-kanaler upptäcks i hjärtceller.
- 1984** ATP-reglerade K-kanaler upptäcks i  $\beta$ -cellen.
- 1985**  $K_{ATP}$ -kanalen i  $\beta$ -cellen blockeras specifikt av sulfonylurea(SU)preparat.
- 1994** En direkt effekt av SU-preparat på exocytosprocessen för insulin upptäcks.
- 1995** Genen för SU-receptorn klonas.
- 1996** Genen för ytterligare en SU-receptor,  $SUR_2$ , klonas.

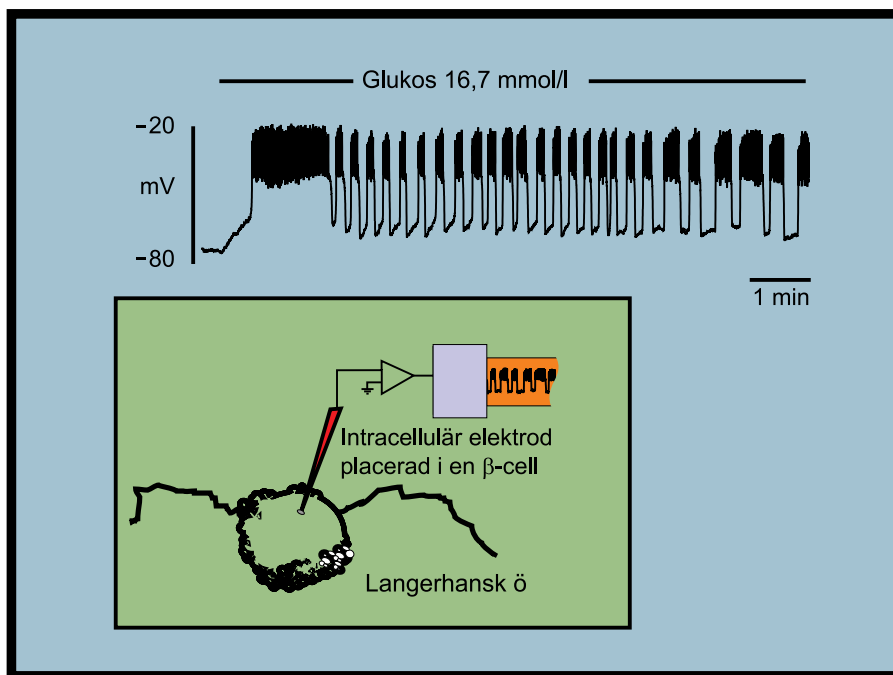
### Författare

OLOF LARSSON  
docent

HENRIK KINDMARK  
leg läkare, med dr

ROBERT BRÄNSTRÖM  
examinerad läkare, doktorand

PER-OLOF BERGGREN  
professor, samtliga vid Rolf Luftscentrum för diabetesforskning, institutionen för molekylär medicin, Karolinska institutet och Karolinska sjukhuset, Stockholm.



**Figur 1.** Registrering av membranpotentialen från en  $\beta$ -cell i endokrina pankreas med intracellulära elektroder, så kallad klassisk elektrofysiologi. I början av registreringen är glukosnivån låg (3,3 mmol/l). Därefter ökas den till 16,7 mmol/l. Vid ökning av glukoskoncentrationen minskar  $\beta$ -cellens membranpotential tills den når tröskelpotentialen för aktivering av kalciumberoende aktionspotentialer. Den elektriska aktiviteten i  $\beta$ -cellen karaktäriseras av rytmiska förändringar mellan en negativ nivå och en mer depolariserad plattåpotential från vilken aktionspotentialer utgår. Vid administrering av SU-preparatet tolbutamid erhåller man ett närmast identiskt mönster i elektrisk aktivitet. Rutan (grön bakgrund) visar en schematisk bild av den elektrofysiologiska teknik som använts. En langerhans ö friprepareras i en för ändamålet specialtillverkad kammare. Den registrerande elektroden placeras inne i en  $\beta$ -cell. För att vara säkra på att man verkligen registrerar från en  $\beta$ -cell, görs detta i närvaro av en stimulerande koncentration av glukos, varvid man kan iaktta det för  $\beta$ -cellen typiska mönstret i elektrisk aktivitet.

åt, och det framkom att  $K_{ATP}$ -kanalen i själva verket utgörs av en familj av kanaler.

I och med utvecklandet av patch-clamp-metoden gjordes stora framsteg i förståelsen av  $\beta$ -cellens reaktionsschema, och vi har idag en god insikt i hur glukos framkallar insulinfrisättning [5]. I ljuset av detta kunde man även för första gången förstå hur SU-preparaten fungerar i detalj. En modern uppfattning illustreras i Figur 2. Liksom i andra celler transporteras glukos in i  $\beta$ -cellen via specifika glukotransportörer. Väl inne i cellen metaboliseras glukos via glykolysen och citronsyracykeln. Som resultat av detta ökar den intracellulära koncentrationen av ATP samtidigt som nivåerna av adenosindifosfat (ADP) minskar. Eftersom ATP tenderar att stänga, medan ADP öppnar  $K_{ATP}$ -kanalen (rutan i Figur 2) blir resultatet av den ökade glukosmetabolismen att kanalen stängs.  $K_{ATP}$ -kanalen kan därför sägas utgöra en direkt koppling mellan  $\beta$ -cellens metabola status och dess elektriska aktivitet. Under icke-stimulerade förhållanden bestäms  $\beta$ -cellens membranpotential av aktiviteten hos  $K_{ATP}$ -kanalerna. Under dessa förhållanden har  $\beta$ -cellen en potential på ca  $-70$  mV. När kanalerna stängs kommer membranpotentialen i stället att bestämmas av andra jonpermeabiliteter, som gör att  $\beta$ -cellen depolariseras, vilket i sin tur initierar den ovan (Figur 1) beskrivna elektriska aktiviteten. Under den elektriska aktiviteten aktiveras spänningberoende kalciumkanaler. Öppningen av dessa kanaler leder till ett inflöde av kalciumjoner, vilket i sin tur leder till en ökning i koncentrationen av cytoplasmiskt fritt kalcium. Den öka-

de koncentrationen av kalcium initierar frisättning, genom exocytos, av insulin från  $\beta$ -cellen.

Av ovanstående modell framgår att  $K_{ATP}$ -kanalen spelar en central roll i kontrollen av  $\beta$ -cellens membranpotential. Kopplingen mellan glukoskoncentrationen, aktiviteten hos  $K_{ATP}$ -kanalen och därmed initiering av sekretionsprocessen är unik för  $\beta$ -cellen [6]. Det är därför lätt att förstå att farmaka som påverkar aktiviteten hos denna kanal direkt kommer att påverka  $\beta$ -cellens förmåga att frisätta insulin. Man kunde sålunda visa att just SU-preparaten direkt blockerar  $K_{ATP}$ -kanalen, utan att påverka  $\beta$ -cellens metabolism, och därmed initierar den ovan beskrivna kaskaden av händelser, kulminerande i insulinsekretion.

Vid diabetes har man visat att  $K_{ATP}$ -kanalen inte stängs adekvat vid ökade glukoskoncentrationer. Om man däremot studerar kanalerna i membranbitar från diabetiska  $\beta$ -celler finner man att  $K_{ATP}$ -kanalen reagerar helt normalt med avseende på ATP-inducerad blockering. Slutsatsen av dessa studier är att den diabetiska  $\beta$ -cellen inte kan generera adekvata signaler vid metabolismen av glukos, vilket sannolikt har stor betydelse i patogenesen vid icke-insulinberoende diabetes mellitus, dvs typ 2-diabetes.

### Komplex reglering av $K_{ATP}$ -kanalen

Eftersom  $K_{ATP}$ -kanalen utgör en mycket viktig initial komponent för glukosaktiverad insulinsekretion påbörjades en intensiv forskning för att mer detaljerat kartlägga de faktorer som styr kanalen. En hel rad substanser har

visat sig kunna påverka  $K_{ATP}$ -kanalens aktivitet. Förutom adenosinnukleotiderna ATP, ADP och AMP (adenosinmonofosfat) [7] har även guanosinnukleotiderna GTP och GDP en modulerande effekt på  $K_{ATP}$ -kanalen [8]. Vidare är bensotiadiazinderivatet diazoxid en potent aktiverare av kanalen [7]. Diazoxid verkar hämmande på insulinfrisättningen och kan således användas vid behandling av insulinom. Ett antal studier har även koncentrerats på att finna en endogen SU-receptoragonist, i analogi med förhållandet mellan morfin och endorfiner. Flera proteiner har rensats fram vilka förmår tränga undan sulfonylurea från dess bindningsställen. Peptiderna har föreslagits vara naturliga ligander till sulfonylureareceptorn och har benämnts endosulfiner [9]. Vissa av dessa endosulfiner frisätter insulin från  $\beta$ -cellen. Även andra intracellulära metaboliter har visat sig kunna interagera med  $K_{ATP}$ -kanalen. Exempelvis kan laktat aktivera kanalen i hjärtmuskelceller [10], medan diadenosinpolyfosfater stänger  $K_{ATP}$ -kanalen i hjärtmuskelceller [11] och i  $\beta$ -celler [12].

### Även andra läkemedel påverkar $K_{ATP}$ -kanalen

För att belysa komplexiteten kan man nämna att även en rad läkemedel, strukturellt skilda från SU-preparaten, interagerar med  $K_{ATP}$ -kanalen. Bland dessa återfinns antipsykotiska farmaka ur gruppen fentiaziner, där speciellt klorpromazin är en potent inhibitor av kanalaktiviteten. Även fentolamin, den klassiska blockeraren av  $\alpha$ -adrenoreceptorer, och imidazolinsubstanser stänger  $K_{ATP}$ -kanalen [13, 14]. I vilken utsträckning biverkningar från dessa lä-

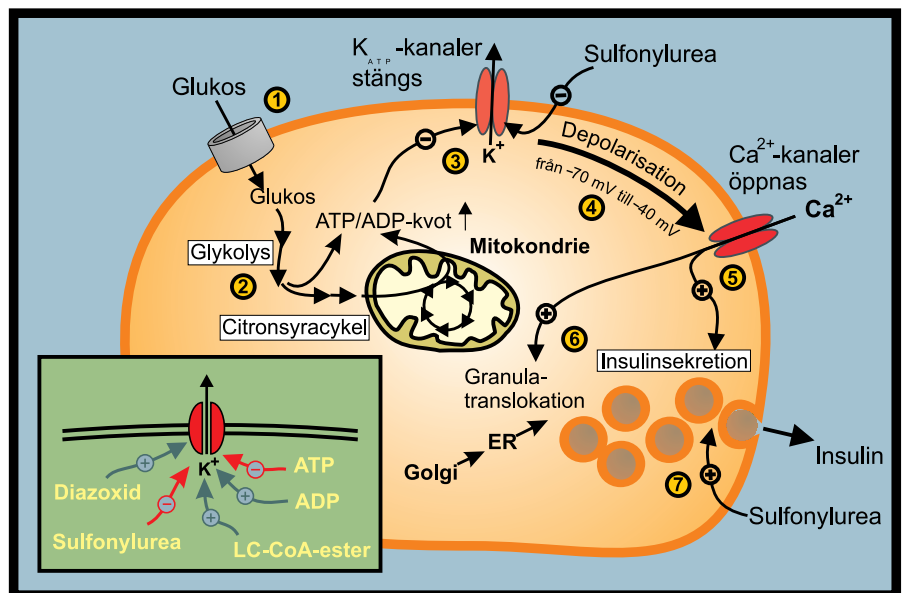
kemedelsgrupper beror på effekter på  $K_{ATP}$ -kanalen är inte känt. Nyligen har en grupp substanser genererade från lipidmetabolismen visat sig vara potenta aktiverare av  $K_{ATP}$ -kanalen [15, 16]. Gruppen utgörs av acyl-CoA-estrar, vilka består av en fettsyra till vilken koenzym A (CoA) är kopplad. Endast CoA-estrar med en kedjelängd överstigande 12 kolatomer aktiverar  $K_{ATP}$ -kanalen. Det återstår alltså mycket arbete innan vi förstår hur  $K_{ATP}$ -kanalen regleras fysiologiskt.

### Sulfonylureareceptorns molekylära struktur

I sökandet efter strukturen på det protein som SU-preparaten interagerar med kunde man i insulinproducerande  $\beta$ -celler påvisa bindningsställen för SU-preparat av såväl hög som låg affinitet [17]. Dessa studier antydde även att högaffinitetsreceptorn är en integrerad del av  $K_{ATP}$ -kanalen. För  $\beta$ -cellen är bindningskonstanten för glibenklamid runt 1 nmol/l, vilket stämmer väl överens med de koncentrationer som stimulerar insulinsekretion och med den terapeutiska fria plasmakoncentration man finner hos typ 2-diabetespatienter som behandlas med sulfonylurea. Man lyckades 1995 klona genen för receptorn för SU-preparaten i  $\beta$ -cellen (SUR<sub>1</sub>) [18].

Med ledning av aminosyrasekvensen kunde man sluta sig till att SUR<sub>1</sub>-proteinet är veckat så att det passerar plasmamembranet tretton gånger (Figur 3). SUR<sub>1</sub> har två nukleotidbindande domäner av stor betydelse för SUR-proteinets funktion. Man kunde påvisa mutationer i genen för SUR<sub>1</sub> hos patienter med PHHI (persistent hyperinsulinæmic hypoglycemia of infancy) [19]. Mutationen leder till hypersekretion av insulin, varför denna upptäckt bekräftar SUR-proteinets betydelse för insulinfrisättningens reglering. En studie avseende sekvensvariation i SUR<sub>1</sub>-genen hos typ 2-diabetespatienter från vissa populationer tyder på att mutationer i denna gen kan bidra till den ärftliga komponenten hos denna åkomma.

Experimentellt har man uttryckt det protein som SUR<sub>1</sub>-genen kodar för i modellceller som saknar  $K_{ATP}$ -kanalsaktivitet. Närvaron av SUR<sub>1</sub>-proteinet resulterade inte i uppkomsten av  $K_{ATP}$ -kanalsaktivitet [18]. Detta tyder på att SUR-proteinet inte är en kaliumkanal, utan endast utgör en regulatorisk subenhet i ett större proteinkomplex. Genom att jämföra aminosyrasekvensen med tidigare beskrivna proteiner fann man att SUR<sub>1</sub> tillhör superfamiljen ATP-bindande kassettpoteiner (ABC-proteiner). ABC-proteinerna utgörs av en mycket stor familj proteiner vilka medierar transport över cellmembranet. Bland de andra medlemmarna i grup-



**Figur 2.** Modell över hur glukos stimulerar insulinfrisättning från  $\beta$ -celler i langerhanska öar i endokrina pankreas. Glukos transporteras in i cellen med hjälp av glukotransportörer (1). Därefter bryts glukos ner via en serie enzymreaktioner, dels i glykolysen i cytoplasman, dels i mitokondriens citronsyracykel (2). Vid metabolismen av glukos påverkas koncentrationerna av ett flertal aktiva metaboliter, av vilka adenosintrifosfat (ATP) och adenosindifosfat (ADP) är centrala för kontrollen av  $K_{ATP}$ -kanalen. Metabolismen av glukos leder till att ATP/ADP-kvoten ökar, vilket i sin tur stänger  $K_{ATP}$ -kanalen (3). Som ett resultat av detta kommer cellen att depolariseras från sin vilopotential runt  $-70$  mV till ca

$-40$  mV (4), varvid spänningsaktiverade kalciumkanaler aktiveras och aktionspotentialer utlöses (5). De kalciumberoende aktionspotentialerna leder till inflöde av kalcium och därmed en ökad koncentration av cytoplasmiskt fritt kalcium som kan aktivera frisättningen av insulin (6). SU-preparat kan också direkt aktivera frisättning av insulin (7). Rutan (i grönt) visar en schematisk bild av några av de substanser som påverkar aktiviteten hos  $K_{ATP}$ -kanalen i  $\beta$ -cellen. Medan ATP effektivt hämmar kanalaktiviteten, så aktiverar ADP och koenzym A-estrar av långkedjiga fettsyror (LC-CoA-estrar) kanalen. SU-preparat blockerar kanalen och diazoxid öppnar den.

pen räknas CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) och MDR (multi drug resistance receptor) [20] (Figur 3).

### $K_{ATP}$ -kanalen och sulfonylureareceptorn

Som nämnts ovan utgör SUR<sub>1</sub> inte en jonkanal. Däremot kunde nyligen  $K_{ATP}$ -kanalsaktivitet rekonstitueras i celler som saknar sådan kanalaktivitet genom att samtidigt uttrycka såväl SUR<sub>1</sub> som en kaliumkanal från familjen »inward rectifier», Kir6.2 [21]. Vi vet alltså att  $K_{ATP}$ -kanalen som förekommer i  $\beta$ -cellen utgörs av ett komplex bestående av SUR<sub>1</sub> och en kaliumkanal. En modell av  $K_{ATP}$ -kanalens struktur framgår av Figur 3. Det har nyligen visats att det finns mer än en SUR-gen, sedan genen för en andra isoform av SUR, SUR<sub>2</sub>, klonats [22]. SUR<sub>2</sub> återfinns framförallt i hjärta, skelettmuskulatur och ovarium. När SUR<sub>2</sub> uttrycktes i celler tillsammans med kaliumkanalen Kir6.2 kunde man registrera  $K_{ATP}$ -kanalsaktivitet med farmakologiska och elektrofysiologiska egenskaper liknande dem man ser hos  $K_{ATP}$ -kanaler i hjärta och skelettmuskulatur. Förekomsten av  $K_{ATP}$ -kanaler med olika regulatoriska SUR-subenhe-

ter verkar således utgöra underlaget för specifik farmakologisk manipulation av  $K_{ATP}$ -kanalen i olika vävnader. Som exempel kan nämnas att vasodilatatorn kromakalim öppnar  $K_{ATP}$ -kanalen i vasculär glatt muskulatur men har mycket liten effekt på  $K_{ATP}$ -kanalen i  $\beta$ -cellen.

Eftersom SUR återfinns i olika vävnader uppstår risken för oönskade biverkningar vid användning av läkemedel som interagerar med SU-receptorn. Ett exempel på det är användningen av diazoxid vid speciella tillstånd med högt blodtryck. Föga oväntat rapporteras hyperglykemi som biverkan hos dessa patienter. Man kan även spekulera över huruvida SU-preparaten, förutom att stänga  $K_{ATP}$ -kanaler för att frisätta insulin från  $\beta$ -cellen, också stänger  $K_{ATP}$ -kanaler i andra vävnader och därmed framkallar oönskade effekter.

### Sulfonylurea har även direkteffekt

Förutom den ovan beskrivna verkningsmekanismen i fråga om frisättningen av insulin kommer nu rapporter om att SU-preparat även kan stimulera den exocytotiska processen direkt, utan involvering av  $K_{ATP}$ -kanalen (se Figur 2). Således har vi rapporterat att SU-



24. Flatt PR, Shibier O, Szczowka J, Berggren PO. New perspectives on the actions of sulphonylureas and hyperglycaemic sulphonamides on the pancreatic  $\beta$ -cell. *Diabetes Metab* 1994; 20: 157-62.
25. Eliasson L, Renström E, Åmmälä C, Berggren PO, Bertorello AM, Bokvist K et al. PKC-dependent stimulation of exocytosis by sulphonylureas in pancreatic beta cells. *Science* 1996; 271: 813-5.

*En fullständig referensförteckning kan erhållas från Docent Olof Larsson, Rolf Lufts centrum för diabetesforskning, Institutionen för molekylär medicin, Karolinska sjukhuset L1:02, 171 76 Stockholm.*

## Summary

### Mechanism of action of oral anti-diabetics; Sulphonylureas block ATP-dependent potassium channels

Olof Larsson, Henrik Kindmark, Robert Bränström, Per-Olof Berggren

*Läkartidningen* 1997; 94: 4473-7.

Although hypoglycaemic sulphonylureas have been used to treat non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) for the past forty years, their mechanisms of action at the molecular level have only recently been elucidated. A combination of electrophysiological and molecular biological techniques showed the target of sulphonylureas to be a sulphonylurea receptor (SUR<sub>1</sub>) and potassium channel (Kir6.2) complex. Together, these two proteins form the ATP-dependent potassium (K<sub>ATP</sub>) channel occurring in insulin-secreting cells. An increase in the blood glucose level triggers a chain of events in insulin-secreting cells and K<sub>ATP</sub> channel closure which is a prerequisite for insulin secretion. In NIDDM, however, an increase in blood glucose fails to close the K<sub>ATP</sub> channel satisfactorily, but this can be remedied by the administration of sulphonylureas.

*Correspondence:* Associate Professor Olof Larsson, Dept of Molecular Medicine, The Rolf Luft Center for Diabetes Research, Karolinska sjukhuset L1:02, S-171 76 Stockholm.

## KORTKLIPP



### Humana papillomvirus orsak också till analcancer

En befolkningsbaserad fall-kontrollstudie i Danmark och Sverige tyder på att analcancer orsakas av en sexuell överförd infektion. I första hand misstänks humana papillomvirus (HPV), särskilt HPV-16 som orsakar cervixcancer, eftersom högrisktyper av HPV påträffades i majoriteten av fallen vid analys av vävnadsprov från ett urval patienter med analcancer, rapporterar *New England Journal of Medicine* (1997; 337: 1343-9, 1386-8).

Studien bekräftar tidigare fynd att homosexuella kontakter är en riskfaktor för analcancer. Detsamma gäller för anamnes på syfilis, hepatit eller analvårtor hos män och könsvårtor hos kvinnor.

Att ha haft många sexualpartner av motsatt kön innebar förhöjd cancerrikt för både män och kvinnor. Också tidig samlagsdebut och en partner som haft sexuellt överförd sjukdom var riskfaktorer hos kvinnor.

### Natriuretiska peptider sällningstest vid hjärtsvikt

Radioimmunanalys av natriuretiska peptider i plasma kanske kan bli ett sällningstest vid misstanke om hjärtsvikt, dvs hjälpa allmänläkare att avgöra vilka som behöver remitteras för utredning, enligt en studie redovisad i *Lancet* (1997; 350: 1349-53). Det blodprov som behövs kräver ingen särskild behandling innan det med en enkel och billig metod analyseras vid närmaste sjukhuslaboratorium, hävdar forskarna, som understryker att det inte är ett diagnostiskt test.

Bedömningen bygger på ett litet material vid en hjärtsviktsklinik i London. I studien remitterades under 15 månader alla patienter där allmänläkaren misstänkte hjärtsvikt. Patienterna var från 24 till 87 år, 59 var män och 63 kvinnor. Diagnosen bekräftades för mindre än 30 procent (41 procent för män, 17 procent för kvinnor). Detta stämmer väl med tidigare studier av träffsäkerheten.

Att säkert ställa diagnosen hjärtsvikt är inte lätt ens för specialisterna. I denna studie undersöktes de remitterade först av en kardiolog, och tre andra kardiologer fick sedan med hjälp av alla data (inklusive EKG, toraxröntgen och ekokardiografi) enas om diagnosen.

Förhöjd koncentration av natriuretiska peptider typ B (BNP), som främst

utsöndras i hjärtats kamrar, stämde bättre med kardiologernas diagnos än koncentrationen av de natriuretiska förmakspeptiderna (ANP och NT-ANP). För BNP var det positiva prediktiva värdet 70 procent, när man använde ett gränsvärde på 22,2 pmol/l. BNP-värdet var kraftigt förhöjt hos patienter med hjärtsvikt, i genomsnitt 63,9 pmol/l. Dessa beräkningar bygger på data om endast 29 patienter med hjärtsvikt.

### Navelsträngsblod alternativ till benmärg för transplantation

Hematopoetiska stamceller från navelsträngsblod kan vara ett alternativ till benmärg vid transplantation till främst barn med allvarliga blodsjukdomar, särskilt om givaren och mottagaren är släkt, konkluderar tolv forskare i *New England Journal of Medicine* (1997; 337: 373-81). De bygger på resultaten av åtta års transplantationer vid 45 centra.

Enligt sammanställningen av 143 transplantationer var prognosen bäst för de 78 mottagare som fick navelsträngsblod från släktingar (i 76 fall var det syskon), och allra bäst för dem som var under sex år och dem som vägde under 20 kg. I den gruppen var den beräknade ettårsöverlevnaden 65 procent, mot 29 procent i den grupp som fick blod från icke besläktade givare. Av de 143 patienterna hade 62 akut leukemi, 33 andra former av blodcancer, 26 benmärgssvikt, 8 hemoglobinopati och 14 andra genetiska sjukdomar.

Det är nu åtta år sedan den första lyckade transplantationen av navelsträngsblod till en patient med Fanconis anemi redovisades. Sedan dess har en rad blodbanker vuxit upp. Enligt en nyhetsartikel i *Nature Medicine* (1997; 3: 1184) drar också privata bolag i USA fördel av föräldrars oro för att deras barn i framtiden skall drabbas av en blodsjukdom, där transplantation kan bota.

Eftersom det rör sig om en liten volym blod, oftast 40-110 ml, har mottagarna hittills oftast varit barn, men en amerikansk forskare har fått miljonanslag för att utveckla en teknik att mångfaldiga de åtråvärda cellerna.

Det finns också andra etiska problem. Ett extremfall – att föräldrar skulle skaffa barn för att få en bra givare till ett sjukt syskon – har nyligen diskuterats i *Lancet* (1997; 349: 1482 och 350: 297).

Yngve Karlsson, *Läkartidningen*