

## Aktuellt om medicinsk grundforskning för kliniker

II Tidskrifterna Nature och Science symboliserar i många sammanhang begreppet grundvetenskaplig spjutspetsforskning. De studier, analyser och kommentarer som publiceras i dessa och liknande tidskrifter har stor genomslagskraft i forskarsamhället och citeras flitigt i massmedierna. Kliniker och icke-forskare vill gärna på ett översiktligt sätt hålla sig informerade om innehållet i dessa och andra ledande grundvetenskapliga tidskrifter men möjligheterna att göra det på egen hand kan i praktiken vara mycket begränsade på grund av pressad arbetssituation, begränsad tid för fortbildning och svårigheter att tillgodogöra sig komplicerade molekylärbio-logiska och genetiska resonemang utan specialkunskaper inom ämnesområdet.

Avsikten med att publicera återkommande månatliga sammandrag av artiklar i Nature, Science och andra ledande tidskrifter är att ge icke-grundforskare möjligheter att förlöpan-de hålla sig informerade om grundvetenskapliga framsteg, och då i första hand sådana med potentiella implikationer för klinisk medicin.

### Forskar på Scripps Research Institute

Läkartidningens grundvetenskapliga skribent heter Ulrika Kahl och är själv verksam som forskare på Scripps Institute, ett av USAs mest framgångsrika forskningsinstitut. Ulrika är fil dr i neurokemi och har en bred forskningserfarenhet inom molekylärbio-logi och genetisk bioteknologi där Scripps anses vara världsledande.

Ulrika Kahl är knuten till professor Tamas Bartfais forskargrupp. Tamas Bartfais forskning är inriktad på neurofarmakologi, neuroendokrinologi och neuroimmunologi. Han har även nyligen efterträtt professor Bengt Samuelsson som

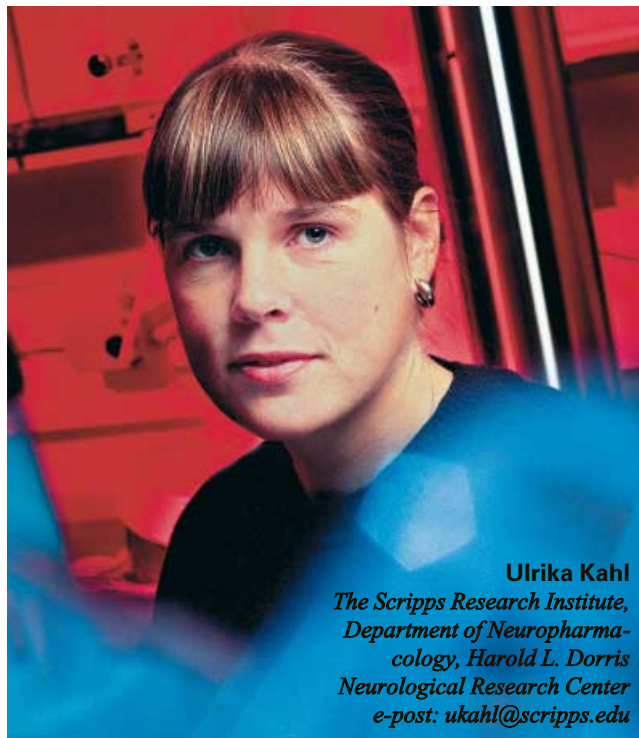


FOTO: KARL GABOR

**Ulrika Kahl**  
*The Scripps Research Institute,  
Department of Neuropharma-  
cology, Harold L. Dorris  
Neurological Research Center  
e-post: ukahl@scripps.edu*

chef för institutionen för medicinsk kemi på Karolinska insti-tutet.

Redaktionen ser fram emot läsarnas synpunkter på urvalet av refererade artiklar och vill gärna ha förslag på ämnesom-råden som man vill ha belysta. Förslagen kan skickas direkt till Ulrika Kahl under e-postadressen [ukahl@scripps.edu](mailto:ukahl@scripps.edu)

**Josef Milerad**  
*medicinsk chefredaktör*

## Forskning och ekonomiska intressen

II I spåren av flera andra vetenskapliga tidskrifter – de flesta kliniska – kräver nu även Nature att insända manuskript från och med den 1 oktober 2001 skall åtföljas av en deklaration av de eventuella ekonomiska intressen som är förenade med innehållet i manuskripten [1]. Även Nature-förlagets olika tidskrifter ansluter sig till denna nya policy. Artikelförfattare kan därför antingen deklarera sina ekonomiska intressen, intyga att de inte har några, eller yrka på att få slippa skriva under en sådan deklaration. Oavsett vilket av alternativen de väljer kommer detta att framgå vid eventuell publi-cering.

Detta beslut är föranlett av en rad or-saker. Tre huvudanledningar nämns.

För det första menar man att det fak-tiskt existerar fall där publiceringproces-sen inom biomedicinsk forskning har påverkats av artikelförfattarnas ekono-miska intressen.

För det andra pekar man på den miss-tänksamhet som ibland riktas mot aka-

demiska forskare som alltför intimt sam-arbetar med partner och finansiärer från näringslivet. Nature vill här vädja till lä-sarnas sunda förnuft och understryker att forskning är forskning och resultat är resultat, oavsett kommersiellt intresse. Manuskript som skickas till Nature ac-cepteras eller refuseras inte på grund av författarnas ekonomiska intressen, eller avsaknad av desamma.

För det tredje hänvisar man till att många institutioner och andra tidskrifter redan har infört deklara-tionsplikt beträffande kommersiella intressen vid publi-cering av kliniska resultat och forsk-ningsmaterial, och säger sig vara nöjda med att stödja denna utveckling.

### Typ av artiklar avgör

Vad de nya bestämmelserna kommer att innebära beror nog till att börja med på vilken typ av artiklar det är fråga om. Rent kliniska artiklar, som exempelvis handlar om ett läkemedel i det sista prövningsstadiet (där ofta mellan 200

miljoner och 2 miljarder kronor redan spenderats på att utveckla preparatet), är rätt så olika typiska grundforsknings-artiklar. Olika kanske inte minst ur kom-mersiell synvinkel, skall tilläggas. Det är logiskt och oftast tämligen uppenbart att de ekonomiska intressena är större i de fall man är nära en lansering av en (me-dicinsk) produkt. Förhoppningsvis har såväl förlagsbranschen och referenterna som bedömer manuskripten, som tid-skrifternas läsare en kritisk inställning till kvaliteten på artiklarna, och låter sig inte på något sätt påverkas av den ekono-miska potential som föreligger, när de gör sin vetenskapliga bedömning.

Att en författare har ekonomiska in-tressen i sin verksamhet är trots allt för-ståeligt i de fall denne kanske står med på en eventuell patentsökan som är re-laterad till forskningsmaterialet, sitter med i styrelsen för ett företag som ut-vecklar denna typ av produkter, eller äger aktier och andelar i ett företag med kommersiellt intresse för produkten.



Men är detta ekonomiska intresse avgörande för artikelns kvalitet? Svaret ska vara nej. Det viktiga anser jag personligen vara – vilket också är en del av budskapet från Nature – att total öppenhet råder i fråga om de ekonomiska intressen som står på spel och att alla inblandade förstår skillnaden mellan forskningskvalitet och kommersiell potential. Om man till exempel finner att ett nytt preparat inte har bättre verkningsgrad eller har färre sidoeffekter än de som eventuellt redan finns på marknaden – trots att verkningsmekanismen är annorlunda – är detta viktigt vetenskapligt sett men dessvärre nedslående sett ur ekonomisk synvinkel.

#### Referenterna tillfrågas också

Något Nature inte berör i tillräckligt hög grad är att ett flertal andra tidskrifter också kräver en deklaration av de referenter som väljs ut att granska de inskickade manuskripten. Nature nämner visserligen att samtliga referenter kommer att tillfrågas om det föreligger någon ekonomisk eller annan konflikt, och att de, om så är fallet kommer att uppmanas att avsäga sig uppdraget. Emellertid kommer ingen formell deklaration att avkrävas referenten, även om dennes utlåtanden beträffande ekonomiska intressen kommer att tas i beaktande av Natures redaktörer i deras rekommendationer till författarna.

Slutligen hoppas jag att kliniker och forskare – oavsett kommersiellt intresse – inte förfalskar eller fabricerar data för att få sina alster publicerade. Men, detta är en annan fråga och ett annat, urgammalt problem som man inom förlagsbranschen redan sedan tidigare försökt råda bot på.

## Placebo – myt eller vetenskap?

■ En intressant rapport publicerades i augustinumret av Science [2], mekanismerna bakom placeboeffekten vid behandling av Parkinsons sjukdom. Placeboeffekten är ett vida ifrågasatt fenomen. Även om vissa ställer sig tveksam-

ma till metoden så styrks den inte desto mindre i många fall av statistiska bevis, vilket är en av förutsättningarna för redovisning av data inom klinisk forskning och verksamhet. Placeboeffekten går ut på att patienter som behandlas med »medicin« uppvisar en förbättring oavsett om den »medicin« de ges är biologiskt verksamt eller inte. Själva effekten ligger alltså i patientens förväntning och/eller vilja att bli bättre, och inte i den direkta interaktionen mellan den aktiva substans patienten tror sig få, och substansens målorgan. Frågan är dock hur detta sker rent mekanistiskt. Är det samma mekanismer inblandade i placeboeffekten som vid verklig tillförsel av medicin, dvs aktiveras dessa biokemiska processer av den egna viljan, eller åstadkoms effekten genom en separat mekanism med samma slutliga verkan? Båda tankarna är minst sagt intressanta och visar på vilka självläkande resurser vår egen kropp är utrustad med.

Fuente-Fernández och medarbetare använde sig av <sup>11</sup>C-inmärkt racloprid (RAC), en antagonist som tävlar med den endogena substansen dopamin om bindning till D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-dopaminreceptorer. Inbindningen av RAC i hjärnan visualiserades med hjälp av positronemissionstomografi. Den fråga de ställde sig var huruvida den placeboeffekt som redan i tidigare studier observerats vid behandling av Parkinsons sjukdom medieras via aktivering av de neuron i det nigrostriatala dopaminsystemet som utsatts för degenerering hos personer med sjukdomen. En signifikant minskning av RAC-bindning i förhållande till basalnivån kunde observeras i striatum hos de patienter som fått placebo, vilket tyder på en ökad frisättning av endogen dopamin i detta område. De konstaterade också att den placeboinducerade frisättningen av dopamin var jämförbar med effekterna av terapeutiska doser levodopa eller apomorfin. Vidare undersöktes om effekterna av placebo interagerade med verkningarna av aktiv substans. Resultaten här pekar på att placebo inte förstärker verkningsgraden av aktiv substans. Snarare kan det vara så att en del av den observerade effekten av aktiv substans kan vara placeboinducerad.

#### Många frågor

Resultaten från den ovan beskrivna studien är fascinerande, men fortfarande återstår en mängd frågor. Hur verkar placebo vid behandling av Parkinsons sjukdom (och andra sjukdomar) i detalj? Vilka endogena substanser, molekyler, eller strukturella komponenter är involverade? Finns det på någon nivå en gemensam mekanism för de placeboeffekter som observeras vid olika typer av

placebobehandling? Dessutom, vad är förutsättningarna för att placebo ska fungera? Krävs det att patienten är övertygad om att det faktiskt finns en bevisat aktiv substans? Kanske vet vi snart svaren på dessa frågor. Det skall i sådana fall bli mycket intressant.

## SNPs roll i jakten på sjukdomsgener

■ Det har sedan länge varit känt att sjukdomsanlag kan nedärvas från generation till generation, och att denna nedärvning kan spåras till vissa specifika lokus i genomet. Vissa sjukdomar, t ex cystisk fibros, är förhållandevis lätta att förutsäga, eftersom de orsakas av en enda defekt gen, och därför följer Mendels ärflighetslagar. I andra fall, där sjukdomarna sägs vara komplexa, är flera olika gener inblandade, och det är ofta svårt att spåra hur dessa nedärvs. Till dessa komplexa genetiska sjukdomar hör flera av våra vanligaste sjukdomar, som schizofreni, Alzheimers sjukdom, och många cancerformer och hjärtsjukdomar. Exakt vilka gener som är involverade i utvecklingen av de komplexa sjukdomarna är inte helt känt, även om flera risklokus har föreslagits för många av dem. Framför allt under det senaste decenniet har metoderna för att sekvensera DNA utvecklats avsevärt och blivit mer och mer effektiva. Som en följd av denna utveckling har man kunnat fastställa ett stort antal så kallade »single nucleotide polymorphisms«, förkortat SNPs. En SNP uppstår genom en mutation i genomet, där en enstaka bas byts ut mot en annan. För att få räknas som en »äkt« SNP måste mutationen återfinnas hos minst en procent av individerna i en given population. Idag har nära 3 miljoner möjliga SNPs matats in i den allmänna databasen för SNPs, vilket innebär att man hittar en SNP vid i genomsnitt ungefär var 1 000:e nukleotidposition.

#### Raffinerad metod med problem

Vad har man då för praktisk användning av denna kunskap? Framför allt kan SNPs användas för att spåra sjukdomsgener. Om man studerar ett antal individer som man vet lider av samma sjukdom och upptäcker att vissa SNPs uppträder oftare hos dessa individer än hos kontrollpersonerna i samma studie, så kan man rent logiskt misstänka att de områden i genomet som dessa SNPs är lokaliserade till på något sätt är bidragande till sjukdomen. Tyvärr är det inte så enkelt att använda sig av SNPs för detta syfte som det kanske låter. Genetik