



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 uppmannas 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 ¹¹C-inmärkt racloprid (RAC), en antagonist som tävlar med den endogena substansen dopamin om bindning till D₂/D₃-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 endogent dopamin i detta område. De konstaterade också att den placeboinducerade frisättningen av dopamin var jämförbar med effekterna av terapeutiska doser levodopa eller apomorfine. 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 ärf-lighetslagar. 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. Genetisk

Annons

Annons

forskning är fortfarande – trots att metoderna idag är långt mer raffinerade än tidigare – mycket kostsam, både vad beträffar tid och pengar, och de tekniska svårigheterna stora. För att uppnå tillförlitliga resultat måste man ha ett tillräckligt stort antal SNPs till hands, och även om man idag har upptäckt ungefär 3 miljoner anses merparten av dessa ännu inte vara tillräckligt karakteriserade för att kunna tjänstgöra som genetiska markörer vid kartläggning av sjukdomsgener.

Ett annat problem är att en SNP kan vara mer eller mindre relevant beroende på vilken typ av population man studerar. Många kartläggningsstudier inom genetiken bygger på genetiskt material från relativt isolerade populationer i områden där folkvandringen inte varit så stor, som fallet är med befolkningen på Island eller vissa indianstammar. För varje ny studie måste man därför fastställa om en SNP verkligen är intressant. För detta krävs att man undersöker DNA-sekvenserna från minst hundratal, eller kanske tusentals individer.

Svårigheterna inom genforskningen

En kommentar i Science nyligen [3] tar upp svårigheterna med att använda sig av SNPs inom genforskningen. Bland annat beskrivs en av de första SNP-studierna som gjordes. Den utfördes vid två universitet i Chicago i USA. Man studerade här patienter med åldersrelaterad diabetes för att om möjligt hitta gemensamma genetiska riskfaktorer hos dessa. Efter stora arbetsinsatser lyckades man hitta en intressant mutation hos diabetespatienterna men inte hos personerna i kontrollgruppen. Tyvärr visade det sig att denna mutation låg i ett intron, dvs en region som inte kodar för något protein, varvid den aktuella mutationen genast avskrevs som särskilt intressant. Man började då om på nytt, och efter upprepade försök och flera år senare fann man en kombination av tre SNPs som var förenad med en ökad risk för åldersrelaterad diabetes. Dock, när forskningsledaren tillfrågades huruvida han skulle ge sig ut på en liknande forskningsexpedition igen, så var svaret utan tvekan: »Jag skulle inte göra om det.«

I efterföljande studier rapporteras också om liknande komplikationer vid utnyttjandet av SNPs för att spåra genetiska sjukdomar. De är förenade med enorma ansträngningar, stor frustration, dyra försöksuppsättningar, många frågetecken kring den statistiska tillförlitligheten och med den ständiga frågan om huruvida det är värt besväret.

Det finns följaktligen fortfarande en hel del problem då SNPs skall användas för att spåra sjukdomsgener. Trots det tror jag ändå att SNP-studier på lång sikt

kommer att bli mycket användbara inom forskning och klinisk verksamhet. Metod- och databasutveckling är två av de stora disciplinerna inom genetisk forskning idag, och här ligger sannolikt många av svaren på hur problem inom genforskningen, likt de med SNPs, skall lösas.

Potentiella cancerhämmare

■ Med hjärtats hjälp pumpas blodet runt i vårt cirkulationssystem, 24 timmar om dygnet, varje dag, oavsett om vi är vakna eller ej. På detta vis levereras syre, näringsämnen och andra molekyler till och från kroppens olika organ och vävnader, vilket är en nödvändighet för att dessa ska kunna fungera normalt. De blodkärl som utgör cirkulationssystemet bildas genom att endotelceller växer samman och bildar insidan av kärlen, medan glatta muskelceller formar ett hölje kring utsidan. Tillverkningen av blodkärl, angiogenesen, sker i respons till specifika signaler. En sådan signal är till exempel VEGF (vascular endothelial growth factor), vilken, vad man vet, kontrollerar angiogenesen i alla typer av vävnader där endotelceller bildar blodkärl. Dock, beroende på vilken särskild funktion ett visst organ har, ställs vissa krav på de blodkärl detta organ står i kontakt med. Endokrina körtlar behöver exempelvis blodkärl som är genomsläppliga för de hormoner som tillverkas i körtlarna för leverans till de olika målorganen. Dessa blodkärl har därför öppningar i kärlväggarna, vilka är stora nog att låta hormoner passera ut i blodet och transporteras vidare. Endotelcellerna i de blodkärl som bildar gräns mot hjärnan, å andra sidan, är tätt sammanpressade, och blodkärlsväggen är dessutom flera lager tjock. Detta arrangemang gör blodkärlen i hjärnan till en barriär som skyddar nervcellerna från de toxiska molekyler som annars skulle kunna ta sig in i hjärnan och göra skada.

Vävnadsspecifika molekyler

För att korrekt kunna differentiera blodkärlen i olika delar av kroppen kan man därför misstänka att det utöver de generella angiogena faktorerna, liksom VEGF, även finns vävnadsspecifika molekyler som ser till att blodkärlen formas på rätt sätt och vid rätt tidpunkt i en viss typ av vävnad.

I en artikel i Nature från den 30 augusti i år [4] rapporteras att man identifierat just en sådan angiogen mitogen, EG-VEGF (endocrine-gland-derived

VEGF), vilken är selektiv för endotelceller i endokrina körtlar. Detta är den första vävnadsspecifika tillväxtfaktor för endotelceller som identifieras, och i en kommentar i samma nummer av Nature diskuteras betydelsen av denna upptäckt (Carmeliet, Nature, 2001;412:868-9).

Tillgång till syre avgörande

I de fall angiogenesen löper amok kan allvarliga sjukdomar, som t ex cancer uppstå. En av de avgörande faktorerna vid tillväxt av tumörvävnad, eller återväxt av vävnad efter skada, är tillgången till syre. Vävnad under tillväxt tar upp syre genom vanlig diffusion från kringliggande blodkärl. Blir gapet mellan de tillväxande cellerna och syrekällan för stort för att diffusion ska kunna ske börjar de mest avlägsna cellerna undergå hypoxi (brist på syre). Dessa celler börjar då – till följd av att hypoxiinducerbara transkriptionsfaktorer aktiveras – öka sin tillverkning av VEGF och andra angiogena molekyler, vilket i sin tur attraherar nya blodkärl, varvid syretillförseln återställs.

Härav kan man alltså dra slutsatsen att om den just beskrivna uppregleringen av VEGF inte skulle fungera skulle tumörtillväxten avstanna. leCouters och medarbetares upptäckt av en specifik tillväxtfaktor för tillverkning av blodkärl är därför mycket intressant från framför allt cancersynpunkt. Liksom VEGF uppregleras också uttrycket av EG-VEGF vid hypoxi. Skulle det visa sig att även specifika angiogena faktorer bidrar till cancer, på samma sätt som VEGF visats göra, kunde man tänka sig att läkemedel som modulerar deras tillverkning och/eller aktivitet kan användas för vävnadsspecifik inhibering av tumörtillväxt. Upptäckter av ytterligare vävnadsspecifika angiogena faktorer kommer förhoppningsvis och sannolikt att följa den av EG-VEGF, något som definitivt skulle ge stort hopp, inte bara på det kardiovaskulära området, utan också inom cancerforskning och behandling.

Ulrika Kahl

Referenser

1. Campbell P. Declaration of financial interests. Nature 2001; 412:751.
2. de la Fuente-Fernández R, Ruth T, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessi AJ. Expectation and Dopamine Release: Mechanism of the Placebo Effect in Parkinson's Disease. Science 2001; 293:1164-6.
3. Gura T. Can SNPs Deliver on Susceptibility Genes? Science 2001; 293:593-5.
4. LeCouter J, Kowalski J, Foster J et al. Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium. Nature 2001; 412:877-84.
5. Carmeliet P. Creating unique blood vessels. Nature 2001; 412:868-9.