

## Omfattande epigenetisk forskningsatsning

Epigenetik är ett forskningsfält som omfattar hur omvärldsfaktorer påverkar uttrycket av vår arvs massa. Hur genexpression och geners aktivitet påverkas av ålder, stress och miljögifter är exempel på områden som ryms inom det epigenetiska fältet.

Epigenetik har under senare år kommit att bli ett allt större forskningsområde. I samband med att hela den mänskliga arvs massan sekvenserades i början av 2000-talet ställdes enorma förhoppningar till att kunskapen om sekvenserna i genomet skulle kasta ljus över en mängd medicinska gåtor. I dag vet vi att de förhoppningarna var överdrivna och att det inte bara handlar om själva sekvensen av genomet utan i större utsträckning hur uttrycket av genomet påverkas av andra faktorer såsom vår omgivning, ålder och liknande.

Nu lanseras ett omfattande, offentligt epigenetiskt forskningsprojekt, rapporterar Nature. Målet är att under tio år epigenetiskt analysera 1000 fall (en och samma människa kan representera flera fall då det epigenetiska uttrycket skiljer sig i olika vävnader och under livets gång). Dessa 1000 fall ska bli fungera som referensmaterial för framtida forskning. Arbetet drivs av vad som kallas International Human Epigenome Consortium (IHEC), som omfattar ett stort antal forskargrupper. IHEC startades på initiativ av bla amerikanska National Institutes of Health, och även EU-kommissionen spelar en central roll. För närvarande beräknas projektet kräva en finansiering på 130 miljoner dollar, motsvarande 900 miljoner kronor.

Alla forskningsresultat kommer att offentliggöras, och initialt är planen att främst analysera frisk mänsklig vävnad epigenetiskt. I förlängningen är det givetvis extremt intressant att titta på vävnad från exempelvis olika tumörer och jämföra med normal vävnad, men för detta behövs ett omfattande referensmaterial och det är alltså det som IHEC planerar ta fram.

Epigenetik är mycket komplext. Sekvensen i vårt genom är i princip densamma i alla vävnader och under hela livet, men det epigenetiska uttrycket kan som nämnts skilja sig markant i olika vävnader. Dessutom kan en och samma individ ha en mängd olika epigenetiska uttryck

# Rökstopp förbättrar lungcancerprognosen

Rökare som drabbas av lungcancer förbättrar cancerprognosen markant om de slutar röka – detta enligt forskare från Storbritannien, som presenterar sina rön i tidskriften BMJ.

Det rör sig om en metaanalys i vilken tio studier har inkluderats. Studierna innehåller uppgifter kring sambandet mellan rökstopp efter att patienten fått en lungcancerdiagnos och överlevnad. Med hjälp av en statistisk modell har författarna räknat på effekterna avseende överlevnad av att sluta röka.

Resultaten är anmärkningsvärda. Titlar man på patienter med icke-småcellig lungcancer i tidigt stadium (early stage) som slutade röka i samband med diagnos så noteras att överlevnaden var högre än för cancerdrabbade som fortsatte att röka, och det rör sig om markanta skillnader. Femårsöverlevnaden för en 65-årig rökare som diagnostiseras med en icke-småcellig lungcancer i tidigt stadium beräknas till 70 procent bland dem som slutar röka i samband med diagnosen. Det ska jämföras med 33 procent femårsöverlevnad för dem som fortsatte att röka. Även vid småcellig lungcancer noteras förbättrad överlevnad i samma nivå som vid icke-småcellig lungcancer hos dem som slutar röka. Femårsöverlevnaden vid småcellig lungcancer uppgick till 29 procent bland patienterna som fortsatte att röka, vilket ska jämföras med 63 procent bland patienterna som fimpade.

En intressant fråga är om sjukdomsprogressionen bromsas av rökstoppet eller om det i stället är så att rökare som slutar röka i mindre utsträckning avli-



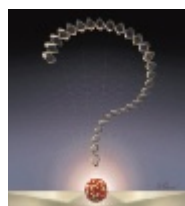
Det är värt att sluta röka, även om man redan drabbats av lungcancer. Foto: Colourbox

der till följd av andra orsaker än sin cancer, tex kardiovaskulär sjukdom. Författarna konstaterar att den ökade överlevnaden främst tycks bero på att den cancerspecifika mortaliteten faller bland dem som slutar röka.

Rökning är den klart tyngst vägande riskfaktorn för lungcancer. Författarna konstaterar att de markanta skillnaderna i överlevnad som noterats motiverar att rökare som får lungcancer diagnostiserad erbjuds rökavvänjningsprogram. Att sluta röka är givetvis ofta besvärligt, och många patienter med lungcancer struntar i att försöka sluta röka efter att ha fått sin diagnos då de inte tror att det spelar någon roll och att rökstopp inte kan påverka prognosen. Det är alltså felaktigt. Enkelt uttryckt kan man sammanfatta studien med att det aldrig är för sent att sluta röka, inte ens om man drabbats av lungcancer.

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

Parsons A. BMJ. 2010;340:b5569.



Många frågor förblev obesvarade genom sekvenseringen av människans genom. Hoppet ställs nu till epigenetiken.

Foto: SPL/IBL

under sin livstid, kanske till och med under ett och samma dygn, då uttrycket av genomet tycks kunna påverkas av ålder och tid på dygnet.

Mängden information som kommer att genereras av IHEC-projektet kommer att vida överstiga den som generera-

des i HUGO-projektet, inom vilket hela det mänskliga genomet sekvenserades. Bidragande till att IHEC-projektet faktiskt är möjligt att genomföra är att priset på epigenetisk analys, i likhet med priset för vanlig sekvensering, fallit mycket kraftigt under senare tid. Kritiker menar dock att IHEC:s projekt sjösätts för tidigt och anser att man i stället bör vänta ett par år när kunskapen inom det epigenetiska fältet är bättre.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Abbott A. Nature News. doi:10.1038/463596b

## Bättre beslutsunderlag vid skalltrauma hos barn

Traumatiska skullskador hos barn orsakar i USA ca 600 000 akutbesök årligen, och ca 50 procent genomgår DT-skalle. Samtidigt kräver ytterst få ytterligare medicinska åtgärder. Problemet är att identifiera dem som löper risk för komplikationer. En ytterligare aspekt är strålskyddshygien, där uppskattningar i USA anger risken för letal hjärnmalignitet inducerad av DT-skalle till 1 per 1000–5 000 undersökningar, med ökad risk i yngre åldrar.

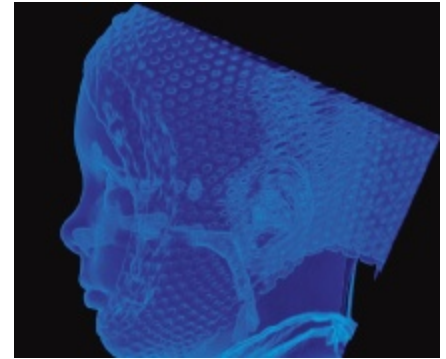
I syfte att definiera och validera prediktiva parametrar för att identifiera skullskadade barn med låg risk för allvarliga hjärnskador genomfördes i USA en prospektiv studie. 42 412 barn under 18 år med skullskador inom de senaste 24 timmarna och Glasgow coma scale 14–15 inkluderades. Både studie- och valideringsgruppen delades in i ytterligare grupper: 2–18 år respektive yngre än 2 år (preverbal grupp). Skademekanismen registrerades liksom definierade kliniska variabler. Eventuell DT-skalle beslutades av ansvarig läkare.

Sex prediktionsparametrar identifierades för barn under 2 år: onormalt mentalt status, skalphematom, medvetandeförlust, allvarlig traumamekanism, palpabel skallfraktur och avvikande beteende enligt föräldrarna. Om ingen parameter förelåg blev sensitiviteten 98,6 procent i studiegruppen respektive 100 procent i valideringsgruppen (95 procentens konfidensintervall) och det nega-

tiva prediktionsvärdet 99,9 procent respektive 100 procent. Motsvarande sex prediktionsparametrar för barn i åldern 2–18 år var onormalt mentalt status, medvetandeförlust, kräkningar, allvarlig traumamekanism, palpabel skallfraktur och svår huvudvärk. Om ingen parameter förelåg var sensitiviteten 96,7 procent i studiegruppen och 96,8 procent i valideringsgruppen, medan det negativa prediktionsvärdet var 99,95 procent i båda grupperna. Inga kliniskt allvarliga skullskador missades med prediktionsparametrarna, och inga dödsfall förekom i någon grupp.

DT-skalle utfördes hos 35,3 procent av samtliga barn och gav traumatiska fynd i studiegruppen hos 8,1 procent under 2 års ålder respektive hos 9,8 procent över 2 års ålder och i valideringsgruppen hos 4,1 procent respektive 5,2 procent. Av dessa hade dock endast 376 (0,9 procent) kliniskt signifikanta hjärnskador, varav 60 genomgick neurokirurgi (0,1 procent), utan skillnader mellan studie- och valideringsgrupperna eller mellan åldersgrupperna (0,1–0,2 procent i respektive).

Med dessa resultat utarbetade författarna en algoritm, uppdelad för barn under respektive över 2 års ålder. Oavsett barnets ålder identifierar studien förändrat mentalt status och tecken på skallfraktur som de viktigaste prediktionsparametrarna för huruvida DT-skalle ska utföras, vilket krävs hos endast ca 14 procent av barnen.



Förändrat mentalt status och tecken på skallfraktur är enligt den aktuella studien de viktigaste prediktionsparametrarna för när DT-skalle ska utföras.

Foto: Antoine Rosset/SPL/IBL

Artikeln knyter an till en tidigare artikel i Läkartidningen (2007;104: 1930–2) av undertecknad och medförfattare angående SBU:s rapport om rutiner vid hjärnskakning hos vuxna och barn över 18 månaders ålder, vari föreslogs akut DT-skalle och direkt hemgång om inga patologiska fynd sågs. Vi reste bla strålhygieniska invändningar och efterlyste i stället studier av prediktionsfaktorer för att identifiera patienter med risk för kliniskt relevanta hjärnskador.

**Birger Pålsson**

docent, överläkare,  
kirurgiska kliniken,  
Helsingborgs lasarett

Kuppermann N, et al. Lancet. 2009;374:1160–70.

## Angiotensinreceptorblockerare möjligt skydd mot alzheimer

Kan angiotensinreceptorblockerande läkemedel skydda mot alzheimer? En studie presenterad i BMJ hävdar att så är fallet. Författarna har tittat på ett omfattande material med 819 491 individer över 65 års ålder som följts under i genomsnitt fyra år. Den överväldigande majoriteten av deltagarna var män.

Samtliga deltagare var drabbade av kardiovaskulär sjukdom, och författarna har haft tillgång till uppgifter om bla medicinering. Deltagarna har delats in i tre grupper: en som behandlades med angiotensinreceptorblockerare, en som behandlades med ACE-hämmare av typen lisinopril och en grupp som behandlades med andra kardiovaskulära preparat, däribland betablockerare och kalciumkanalblockerare. Deltagarna

följdes under fyra år, och resultaten har justerats för faktorer som ålder, diabetes, stroke och kardiovaskulär sjukdom. Det visade sig att individer som behandlades med angiotensinreceptorblockerande preparat i mindre utsträckning drabbades av alzheimer än individer som fått andra typer av läkemedel.

Användning av angiotensinreceptorblockerare var förknippad med både lägre risk att drabbas av alzheimer och annan demens och lägre risk för demensdrabbade att progrediera i sin sjukdom, vilket har definierats som att de lagts in på ett äldreboende från att tidigare ha bott hemma alternativt avlidit. Effekten tycks vara dosberoende, då högre doser angiotensinreceptorblockerare var förknippade med lägre demensrisk och långsammare demensprogress

än lägre doser. Det är inte första gången det föreslås att angiotensinreceptorblockerare skulle kunna påverka demensrisken. Tidigare studier har visat på en koppling mellan användning av preparaten och lägre risk för att insjukna i demens och, för dem som redan är demensdrabbade, långsammare progress av sjukdomen.

Hypertoni i medelåldern är en riskfaktor för demens, men författarna konstaterar att innan man kan gå ut med generella rekommendationer behövs mer forskning kring hypertoni, medicinering och demensrisk.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

Li N. BMJ. 2010;340:b5465.

## Botulinumtoxin vid analfissur bra – om man väljer rätt teknik

Det finns ingen skillnad i behandlingseffekt mellan botulinumtoxininjektion och isosorbiddinitratsalva vid analfissur, enligt en blindad, randomiserad studie som redovisas i *British Journal of Surgery* [1]. Utläkningen var i nitratgruppen 58 procent och i botulinumtoxingruppen 38 procent. Biverkningsprofilen, med huvudvärk och inkontinens, var likvärdig i bägge grupperna.

Studien är vällovligt uppbyggd med placeboinjektion och aktiv kräm versus aktiv injektion med placebokräm. Vid en närmare granskning finner man dock att det planerade antalet patienter till studien inte uppfylldes på grund av dålig inklusionstakt. Vidare är det ett bortfall i botulinumtoxingruppen på mer än 30 procent och i den andra gruppen på 25 procent.

Man valde att injicera toxinet i den interna sfinktern anteriort i medellinjen. De studier av Jost som författarna anger ligger till grund för detta val av injektion rekommenderar injektion i externa sfinktern och under EMG-kontroll [2]. Injektion i interna sfinktern är mer osäker och leder till högre grad av diffusion till icke-önskad vävnad, där-

»Injektion i interna sfinktern är mer osäker och leder till högre grad av diffusion till icke-önskad vävnad ...«

ibland m puborectalis, vilket kan öka risken för inkontinens.

När injektionen sker anteriort injiceras dessutom många gånger i ärrvävnad efter tidigare partus, vilket ger ytterligare minskad möjlighet för lyckad effekt av injektionen. Det kan tänkas att biverkningsprofilen är lika i grupperna och effekten generellt dålig då man eventuellt har testat nitratsalva mot placebo.

Vid kronisk analfissur och med rätt injektionsteknik är botulinumtoxin en enkel, säker och beprövad behandling med ca 80 procents utläkning [2].

Karin Strigård

docent, överläkare, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

1. Festen S, et al. *Br J Surg*. 2009;96:1393-9.
2. Jost WH. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17(5):298-302.

## Inhibition av serotonin minskade risken för osteoporos

Kan inhibition av transmittorsubstansen serotonin i mag-tarmkanalens enteriska nervsystem minska risken för osteoporos? Det tror i alla fall en grupp forskare som presenterar sina rön i tidskriften *Nature Medicine*.

Författarna bygger den aktuella studien på den egna upptäckten att serotonin som bildas i mag-tarmkanalen kan ha en inhiberande effekt på benbildning, ett rön som presenterades häromåret i tidskriften *Cell*. Nu har man gått vidare i en djurmodell genom att ge råttor och möss substansen LP533401, som inhiberar serotonin i mag-tarmkanalen. Substansen gavs dagligen peroralt under upp till sex veckor.

Det visade sig att behandlade djur i mindre utsträckning drabbades av osteoporos postmenopausalt. Serotoninhaltarna i hjärnan tycktes dock inte på-

verkas av substansen, vilket indikerar att den inte tar sig över blod-hjärnbarriären.

Serotonin är sannolikt mest känt som transmittorsubstans i hjärnan, där det som bekant bla reglerar välbefinnandet. Den absoluta majoriteten av det serotonin som produceras i kroppen skapas dock i mag-tarmkanalens enteriska nervsystem. Serotonin har kopplats till irriterade tarmens syndrom (IBS), och substansen LP533401, som används i den nu aktuella studien, har utvecklats som ett preparat mot just IBS. Intressant i sammanhanget är också att SSRI-behandling hos kvinnor tidigare har kopplats till lägre bentäthet (bone mineral density).

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

- Yadav V, et al. *Nat Med*. doi:10.1038/nm.2098

## Bill Gates skänker 70 miljarder till u-landsvaccination

Filantropen Bill Gates donerar ofattbara 10 miljarder dollar, motsvarande drygt 70 miljarder kronor, till vaccination i fattiga länder. Det rapporterar bla tidskriften *Nature*. Beskedet om donationen meddelades vid World Economic Forum i schweiziska Davos, och donationen syftar till att under tio år verka för vaccination mot infektionssjukdomar i fattiga länder. Donationen offentliggjordes i samband med att organisationen GAVI (Global alliance for vaccines and immunisation) firade tioårsjubileum.

GAVI är verksamt inom vaccination av människor i tredje världen och finansieras av bla bidrag från just Bill Gates. Under de gångna tio åren beräknas GAVI ha distribuerat vaccin till 257 miljoner människor. Man har varit mycket framgångsrik bla när det gäller att sprida vaccin mot hepatit B. Enligt *Nature* har andelen barn globalt som vaccineras mot hepatit B stigit från 15 procent år 1999 till dagens ca 60 procent. Starkt bidragande till detta är GAVI:s omfattande satsning på att sprida hepatit B-vaccin i fattiga länder.

Microsoftgrundaren Bill Gates brukar anges som världens rikaste person och har redan skänkt närmare 5 miljarder dollar till vaccination i tredje världen. Nu kommer alltså ett nytt tillskott på det dubbla, som ska användas under det kommande decenniet, ett decennium som Gates flera gånger kallat för »vaccinets decennium«. Att pengarna kan komma att göra nytta inser man då man tittar på beräkningar från Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health i Baltimore. Där har forskare prognostiserat att närmare 9 miljoner människors liv kan komma att räddas till följd av donationen.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Ledford H. *Nature News*. doi:10.1038/news.2010.44



Foto: EPA/Scampix

Filantrop, donator och Microsoftgrundare.