

ÁGRIP GESTAFYRIRLESTRA

Hákon Hákonarson

barna- og lungnalæknir, forstöðulæknir lyfjaerfðarannsókna hjá Íslenskri erfðagreiningu ehf.

Lyfjaerfðarannsóknir

Lyfjaerfðafraeðin er rannsóknarsvið sem hefur það að markmiði að finna breytileika í erfðavísu einstaklinga sem liggja til grundvallar mismunandi svörun þeirra við lyfjum. Vel er þekkt að ekkert lyf verkar eins á alla einstaklinga og öll lyf valda aukaverkunum hjá ákveðnum hópi einstaklinga. Lyfjaerfðarannsóknir felast í að tengja erfðabreytileika í genum sem einangruð eru úr hvítum blóðfrumum sjúklinga við tjáningu og starfsemi þeirra og eru niðurstöðurnar notaðar til að greina á milli einstaklinga sem annars vegar sýna ekki fullkomna svörun við lyfi og/eða fá aukaverkanir og hins vegar þeirra sem sýna fullkomna lyfjasvörun og/eða fá ekki aukaverkanir. Einnig leitast lyfjaerfðafraeðin við að finna þá einstaklinga sem ráðlegt er að taki ákveðin lyf við tilteknum sjúkdómum í ljósi arfgerðar þeirra og ættu að sneiða hjá öðrum lyfjum/lyfjaflokkum.

Langtímamarkmið lyfjaerfðarannsókna felast í að bæta meðferð við sjúkdómum á eftirfarandi hátt:

1. Að finna þann erfðabreytileika (arfgerð) sem liggur til grundvallar mismunandi tjáningarmynstri á genum einstaklinga með mismunandi lyfjasvörun þannig að með einföldu prófi verði hægt að ákvarða hvaða lyf er best að sjúklingur fái við sjúkdómi sínum þegar hann heimsækir lækni.
2. Að nýta sér upplýsingar um arfgerð einstaklinga til að meta lyfjaskammta og ákvarða hvaða lyf sjúklingur skuli forðast vegna mögulegrar hættu á milliverkunum sem geta leitt til eituráhrifa.
3. Að í framtíðinni verði hægt að gefa sjúklingum arfgerðarkort sem inniheldur upplýsingar um líklega svörun þeirra við mörgum lyfjum sem notuð eru við margvíslegum sjúkdómum, svo sem hjarta- og æðasjúkdómum, öndunarferasjúkdómum, meltingarfærasjúkdómum, gigtarsjúkdómum og sjúkdómum í miðtaugakerfi. Með þessu móti má draga mjög úr líkum á að sjúklingar fái röng lyf, eða lyf sem ekki hafa tilskilin áhrif.
4. Að finna leiðir til að hanna ný lyf í samræmi við arfgerð sjúklinga.

Þegar lyfjameðferð er hafin er sjúklingum fylgt eftir til að meta svörun og aukaverkanir. Ef lyf þolist vel klínískt er það yfirleitt notað áfram og ef árangur er ekki nægilegur, er öðru lyfi gjarnan bætt við þannig að oft verður til fjöllyfjameðferð. Oft getur tekið marga mánuði að meta svörun við lyfi og þótt flestar aukaverkanir komi fljótt í ljós getur það í sumum tilvikum tekið langan tíma (til dæmis nýrna- og lifrarskemmdir). Almennt má segja að ástæður fyrir lyfjabreytingum séu margþættar. Hægt er þó að skipta þeim grófllega í tvo flokka: klínískar og félagslegar ástæður. Hér verður fyrst og fremst fjallað um þær fyrrnefndu. Þær verða í fyrsta lagi vegna breytinga á heilsufari eða sjúkdómsmynd einstaklingsins. Í öðru lagi vegna nýrra lyfja sem koma á markað og þykja vera svo mikil framför að hjá flestum sjúklingum er skipt yfir í þessi nýju lyf. Í þriðja lagi eru lyfjabreytingar sem eiga sér stað snemma í notunarferlinu yfirleitt vegna óþols gagnvart lyfinu fremur en að það hafi ekki tilætlaða verkun. Lyfjaerfðafraeði getur haft gagnleg áhrif á þessa síð-

ustu ástæðu lyfjabreytinga þar sem hægt er að komast hjá lyfjabreytingum vegna óþols og líttillar virkni með erfðafraeðilegum prófunum.

Gefið verður yfirlit yfir mismunandi aðferðir sem beitt er til leitar á erfðabreytileika sem legið getur til grundvallar mismunandi lyfjasvörun. Fjallað verður um þá erfðabreytileika sem þegar eru þekktir að því að orsaka aukaverkanir og/eða breyta verkunarmáta lyfja (fyrst og fremst cytochrome P450 ensímkerfið). Þá verður sagt frá nýlegum rannsóknum er leitt hafa til til uppgötvunar á genum sem tjáð eru á mismunandi hátt hjá sjúklingum með breytilega lyfjasvörun og hafa nákvæmt spágildi fyrir lyfjasvörun.

Jorg J. Goronzy

M.D., Departments of Medicine and Immunology, Mayo Clinic, Rochester, MN

Aging of the immune system. The role of senescence in autoimmune diseases

Immune cells derive from hematopoietic stem cells and, if destined to become T cells, undergo a stringent selection process in the thymus. Thymocytes are probed for self-reactivity and eliminated if they are autoreactive. The thymus has maximal size during puberty and involutes with age, impairing thymic T-cell production as a source of immune regeneration. As the immune system ages, profound changes in gene expression and function occur, especially in the adaptive immune system, which depends on thymic selection. Rheumatoid arthritis (RA) is a disease of middle-aged to elderly individuals with incidence rates increasing steadily through one's lifetime. We have explored whether age-related changes in the immune system have an impact on the rheumatoid disease process.

In the current paradigm, RA is a disease of excessive adaptive immunity with autoreactive T cells maintaining the tissue-aggressive function of macrophages, osteoclasts, and synoviocytes in the synovial lesion. However, experimental therapies employing T-cell depletion have been of limited value, raising the possibility that rheumatoid inflammation may, at least partially, be T-cell independent. We have established human synovium-SCID mouse chimeras to test the role of T cells in the lesion. Depletion of T cells in the synovial grafts abolished the production of proinflammatory cytokines and eventually removed survival factors for synovial macrophages. Adoptive transfer of synovial T cells could amplify synovitis. In essence, these experiments confirmed that rheumatoid synovitis is critically dependent on the action of T cells in the lesion. Considering the central role of T cells in the disease process yet limited therapeutic value of T-cell depletion, we have proposed that the T-cell pool that emerges after T-cell elimination remains disease promoting. We further hypothesized that mechanisms of T-cell regeneration are abnormal in patients with RA.

The T-cell pool is a highly diverse compartment with 10^9 distinct T-cell clones. In studies analyzing the frequency of individual T cells, we were able to demonstrate that T-cell diversity in patients with RA is profoundly contracted. They use only 10% of the assortment of T cells to fill the compartment. Consequently, each T cell is expanded and some T-cell clones reach a large size. Expansion of T cells in the periphery requires proliferation, a process that

cannot be unlimited in somatic cells. As demonstrated by inappropriate shortening of telomeric sequences, T cells in patients with RA have excessively proliferated. Based on telomeres in CD4 T cells, the immune system in patients with RA has prematurely aged, with T cells in 20 to 30 year old patients resembling T cells of 50 to 60 year old controls. Premature aging of T cells in patients with RA is associated with marked changes in gene expression and function. Due to their replicative history, T cells from patients with RA were found to be limited in their clonal burst. Presenescent T cells lose surface expression of CD28 and gain expression of polymorphic receptors that recognize HLA class I molecules. Presenescent T cells acquire cytolytic capability and produce large amounts of interferon- γ . The senescence-related shift in gene expression endows these T cells with a functional capability that is proinflammatory in nature and may be critically involved in the chronic autoimmune response occurring in the synovial tissue.

Cornelia M. Weyand

M.D., Departments of Medicine and Immunology, Mayo Clinic, Rochester, MN

Inflammation and immunopathways in acute coronary syndromes

Coronary atherosclerosis is a major contributor to global disease burden and is the leading cause of mortality in developed countries. Atherosclerotic disease of the coronary arteries results in a spectrum of clinical syndromes, ranging from asymptomatic plaque formation and stable angina to acute coronary syndromes (ACS), including unstable angina, acute myocardial infarction, and sudden cardiac death. It is now clear that disruption of the atherosclerotic plaque followed by acute thrombotic occlusion of the vessel is the main pathomechanism causing ACS. Disruption or superficial erosions of the plaque has been closely linked to the accumulation of inflammatory cells in the vessel wall, and the unstable coronary plaque is beginning to be understood as an inflammatory lesion. Predictors of plaque instability include infiltration by activated T cells and macrophages. We have focused our studies on T cells in the plaque and have investigated potential tissue-injurious effector functions mediated by such T cells.

T cells infiltrating culprit lesions that have caused fatal myocardial infarction are clonally expanded and derive from a unique T-cell subset of CD4⁺CD28^{null} T cells. These CD4⁺CD28^{null} T cells can be detected in the blood, are infrequent in healthy individuals, and are often tenfold expanded in patients with ACS. Compared with classic CD4⁺CD28⁺ T cells, CD4⁺CD28^{null} T cells have undergone a series of changes in gene expression and function. We have identified two effector pathways mediated by these dysfunctional CD4 T cells that may directly contribute to tissue damage in the plaque and may also entertain the syndrome of systemic inflammation recently described in patients at risk for ACS. CD4⁺CD28^{null} T cells produce high levels of interferon- γ . As a consequence of excessive interferon- γ release, interferon- γ -dependent transcription factors are upregulated in the nucleus of monocytes/macrophages freshly isolated from patients with unstable angina and interferon- γ -dependent genes are constitutively activated. Induction of the interferon- γ -

dependent genes, CD64 and IP-10, is typical for patients with ACS but not patients with stable angina. CD4⁺CD28^{null} T cells also acquire the ability to produce the cytolytic protein, perforin. Upon activation, these T cells use their cytolytic machinery and kill target cells. Endothelial cells are susceptible to this cytotoxicity and become prime targets for activated CD4⁺CD28^{null} T cells in the atherosclerotic lesion. The cytolytic potential of CD4⁺CD28^{null} T cells is amplified in the presence of physiological concentrations of C-reactive protein, raising the intriguing possibility that increased concentrations of this acute phase protein accelerate the tissue-damaging potential of plaque-infiltrating T cells.

Besides their presence in ACS, CD4⁺CD28^{null} T cells are frequently found in patients with rheumatoid arthritis, and we propose that these T cells represent the underlying cause for increased cardiovascular risk in patients with this autoimmune syndrome. In rheumatoid arthritis, CD4⁺CD28^{null} T cells participate in tissue-destructive, chronic inflammatory lesions. Their presence in the immune system signals fundamental defects in controlling the composition of the T-cell pool. We propose the model that abnormalities in regulating T-cell generation, turnover, and selection contribute to the risk for acute complications of otherwise asymptomatic atherosclerotic disease, with tissue-damaging T cells occupying center stage in the disease process.

Peter J. Kahrilas

M.D., Marquardt Professor of Medicine, Northwestern University, Chicago, USA

Update on the management of gastroesophageal reflux disease

It is now well accepted that proton pump inhibitor (PPI) therapy is very effective in resolving esophagitis and that, given appropriate PPI dose adjustments, virtually every case can be healed from an endoscopic vantage point. Direct comparative trials have shown that the most potent PPI (esomeprazole) can achieve higher healing rates for esophagitis than either omeprazole or lansoprazole. In fact, from a clinical perspective, the problem of esophagitis was essentially solved with the PPIs. However, the same cannot be said for gastroesophageal reflux disease (GERD) symptom control, the problem of esophageal adenocarcinoma or the issue of treatment complications. These have now emerged as the dominant issues in GERD management. As esophagitis has become less of a problem, the issue of symptom control has become a more substantial one. Thus, whether it be in cases of healed esophagitis or in cases of endoscopy negative reflux disease (ENRD) the frontier has shifted to symptom control. In considering the ENRD picture it has become clear that this is a heterogeneous group no longer bound by the common denominator of endoscopic findings, as is the case with esophagitis. In fact, three distinct patient subgroups emerge: 1) individuals who in essence have esophagitis, but are either in remission or simply fail to meet the endoscopic criteria being employed, 2) patients with hypersensitivity to esophageal stimuli exhibiting both acid and mechano-sensitivity to stimuli below the sensory threshold of a normal population, and 3) patients with "functional heartburn" whose symptoms are not clearly related to reflux despite being

characterized as heartburn, chest pain, etc. Given this heterogeneity of patients and symptoms, it is not surprising that the efficacy of antisecretory drugs is less impressive in the domain of symptom control than it is within the domain of healing esophagitis – especially in the ENRD population. Nonetheless, for the proportion of symptoms that are attributable to acid reflux, one would anticipate good efficacy. With respect to the adenocarcinoma risk, it is now well established that the dominant known risk factor is chronic reflux disease with increasing risk for individuals with more chronic and more severe symptoms, especially obese, white males. However, the major focus of disease management has been on the identification of Barrett’s metaplasia and subsequent surveillance endoscopy. Critical review of the effectiveness of this strategy shows that although effective, it is relevant to only a small minority of the overall adenocarcinoma population and is very unlikely to prove to be either effective or a cost-effective strategy. Finally with respect to disease complications, GERD is fundamentally a disease of substantial morbidity but minimal mortality. Complications are mainly the result of therapeutic interventions, which is why antireflux surgery has to be approached cautiously. There are very few circumstances in which antireflux surgery offers any therapeutic advantage over PPI therapy but it clearly is associated with its own family of risks. Given this paradigm, antireflux surgery should be viewed as an alternative management strategy in only select subsets of patients, not in patients with typical GERD well managed on PPIs.

ÁGRIP ERINDA

E 01 **Hvaða þættir í fari manna auka líkur á hjartastoppi?**

Gestur Þorgeirsson¹, Guðmundur Þorgeirsson¹, Helgi Sigvaldason², Jacqueline Witteman³

¹Landspítali háskólasjúkrahús, ²Hjartavernd, ³Erasmus, Rotterdam
Netfang: gesturth@landspitali.is

Tilgangur: Markmið rannsóknarinnar var að skilgreina þá áhættuþætti í fari þátttakenda í hóprannsóknarþýði Hjartaverndar, sem gætu aukið líkur á hjartastoppi utan spítala.

Efniviður og aðferðir: Í hóprannsókn Hjartaverndar voru 8.007 karlmenn og 9.435 konur á lífi á árinu 1987. Frá 1987 til 1996 varð 181 einstaklingur fyrir hjartastoppi af völdum hjartasjúkdóma, 137 karlmenn og 44 konur. Orsakir hjartastopps voru fengnar úr sjúkra-skýrslum og dánarvottorðum. Eftirtaldar breytur voru kannaðar með tilliti til sambands við hjartastopp: aldur, hæð, þyngd, kólesteról, þríglýseríðar, blóðþrýstingur í slagbili og hléibili, blóðþrýstingslyf, reykingar, sykursýki, saga um hjartadrep í nánnum ættingjum, gamalt hjartadrep, hjartadrep á riti án sögu um slíkt, hjartakveisa, hjartastærð á röntgenmynd og sökk. Hjartarit var kannað með tilliti til taktruflana og spennubreytinga. Sjálfstætt vægi og tölfræðileg marktækni var metin með tímaháðri aðhvarfsgreiningu Cox.

Helstu niðurstöður: Hjá karlmönnum eykst áhætta á því að verða fyrir hjartastoppi utan spítala marktækt með aldri, vaxandi þyngdarstuðli (BMI), hækkandi kólesteróli, háþrýstingi, reykingum og sögu um að hafa fengið kransæðastíflu. Hjá konum jókst áhætta marktækt með hækkandi kólesteróli og þríglýseríðum, blóðþrýstingi í slagbili og aukinni spennu á hjartariti. Aukinn þyngdarstuðull virtist vernda konur í þessari rannsókn gegn hjartastoppi.

Ályktanir: Í almennu þýði úr samfélaginu eru þekktir áhættuþættir kransæðasjúkdóms helstu áhættuþættir hjartastopps utan spítala. Ástæða er til að rannsaka nánar samband þyngdarstuðuls við líkur á hjartastoppi utan sjúkrahúsa.

E 02 **Algengi gáttatífs hjá sjúklingum með heilablóðþurrð**

Pétur Pétursson¹, Sigurlaug Sveinbjörnsdóttir², Guðmundur Þorgeirsson¹, Páll Torfi Önundarson³, **Davíð O. Arnar**¹

¹Lyflækningadeild, ²taugalækningadeild og ³blóðmeinafræðideild Landspítala Hringbraut
Netfang: davidar@landspitali.is

Inngangur: Gáttatífi (AF) er algeng hjartsláttartruflun og er segareki til heila einn alvarlegasti fylgikvilli þess. Árleg hættu á segareki hjá þeim sem hafa gáttatífi án lokusjúkdóms er allt að fimm sinnum hærrí en hjá þeim sem eru í sínustakti. Blóðþýnningarmæðferð með warfaríni dregur verulega úr hættu á segareki.

Efniviður og aðferðir: Til að kanna hversu hátt hlutfall sjúklinga með heilablóðþurrð (HBP) eða skammvinna blóðþurrð í heila (SBH) hafði gáttatífi voru gögn úr heilablóðfallsskrá skoðuð afturskyggt fyrir 1997-2000. Sjúklingar höfðu ýmist áður greint gáttatífi (í köstum eða viðvarandi), greindust fyrst með gáttatífi eftir að þeir komu á sjúkrahús með heilablóðþurrð/skammvinna blóðþurrð í heila eða reyndust hafa gáttatífi á Holter sírita eftir greiningu heilablóðþurrðar/skammvinnrar blóðþurrðar í heila.

Niðurstöður: Alls 918 sjúklingar voru skráðir í heilablóðfallsskrá á ofangreindu tímabili og reyndust 159 (17%) hafa gáttatífi. Meðalaldur var 76,5 ár. Hjá 124 (78%) var gáttatífi þekkt fyrir tilkomu