

Den reumatologiska forskningen vid Umeå Universitetssjukhus har en kort historia och arbetar med mycket små resurser. Forskarna har inte haft tillgång till några kringresurser och ser därför med mycken förväntan fram emot den fjärdedels laboratorieassistenttjänst som de nu ska dela med medicinenheten.

Forskningsgruppen består av 2 universitetstjänster och 4 doktorander under ledning av docent Solbritt Rantapää-Dahlqvist. Även om enheten är liten så är de pågående forskningsprojekten varken få eller små. De sker i samarbete med flera andra forskningsenheter runt om i Sverige, och tillsammans med andra institutioner och enheter på det egna sjukhuset och universitetet.

– Det kan ge ett splittrat intryck, men utifrån en doktors intresse för en sjukdomsgrupp springer en god forskning fram, och vi har ett gott samarbete med grundforskningen, vilket ger oss en teoretisk grund, och en speciaslistkunskap genom patienterna från vår klinik. En bra bas att starta från säger docent Rantapää.

Reumatologen i Umeå är belägen i mycket trivsamma och lite gamla lokaler. Man har valt att ha ett föränderligt synsätt på lokaliteterna. Det är lätt att friställa rum för nya projekt där det krävs t.ex. undersöknings- eller provtagningsrum. Slående är dock känslan av hemtrevnad och den rättframma järnviljan hos docent Rantapää och hennes medarbetare.



I Umeå forskar man inom fyra huvudområden

Text: docent Solbritt Rantapää-Dahlqvist

Forskningen vid Reumatologkliniken kan indelas i fyra huvudområden:

- **Hjärt-/kärlsjukdom och inflammation vid reumatoid artrit – förekomst och orsakssamband (se särskild artikel)**
- **Fortsatta studier av patienter med Polymyalgia reumatika**
- **Genetiska, kliniska och immunologiska aspekter på psoriasisartrit**
- **Hjärt-, kärl- och lungengagemang vid Systemisk skleros**

Fortsatta studier av patienter med Polymyalgia reumatika

Polymyalgia reumatika, (PMR) är en inflammatorisk sjukdom som förekommer hos kvinnor och män över 50 år.

De första symtomen är muskelvärk runt axlar och höfter med typisk morgonstelhet och hög sänka. Det är inte ovanligt med samtidig blodkärlsinflammation, temporalis arterit, som

ger huvudvärk och ömma blodkärl över tinningarna.

Sen 60-talet har PMR och temporalis arterit behandlats med kortison, som lindrar symtomen och dämpar inflammationen. Kortison förkortar inte sjukdomsförloppet, men minskar sannolikt komplikationer till följd av blodkärlsinflammationen.

Nya rön

Med nya inflammationsmarkörer och blodkärlsmarkörer har vi visat att en del av inflammationen fortsätter vid PMR under kortisonbehandling, trots att de kliniska symtomen minskar och att sänkan är normal. I samarbete med reumatologklinikerna i Göteborg och på Huddinge sjukhus undersöker vi om ett tillägg av immunhämmande medel kan bidra till lägre kortisondos och kortare behandlingstid.

Uppföljning av patienter

För att ta reda på vilken betydelse inflammationen vid PMR eller temporalis arterit har på lång sikt med

avseende på sjukdomar i hjärta och blodkärl följer vi upp de patienter som fick diagnosen mellan 1973-79.

Vidare undersöker vi vilka förändringar som kan orsaka muskelsmärtna och stelheten vid PMR med hjälp av mikroskopisk analys av prov från skuldermuskeln.

Genetiska, kliniska och immunologiska aspekter på psoriasisartrit

Psoriasis är en kronisk inflammatorisk sjukdom som är tämligen vanlig i befolkningen, 1-3%. Den rapporterade förekomsten av ledengagemang varierar starkt i olika studier beroende på olika definitioner av sjukdomen och dess olika kliniska bild och förlopp. Allmänt sett uppfattas sjukdomen ofta ha ett godartat förlopp med ringa restsymtom, men långtidsprognosen är dåligt undersökt.

Ledinflammationer

I samarbete med Hudkliniken i Umeå görs en studie av förekomsten av ledinflammationer hos patienter med psoriasis sjukdomen. Där är alla patienter med psoriasis, som sökt läkare i Västerbotten, registrerade.

Till alla hemmahörande i Umeå kommun (ca 300) skickas ett formulär med 12 frågor, som tidigare använts och utvärderats i Kanada. Klinisk undersökning kommer att utföras på en grupp som uppger sig ha led-symtom och på en som uppger sig vara symtomfri från lederna. Vi kommer då att få veta dels hur många patienter med hudpsoriasis som har ledinflammationer och dels värdet av detta 12-punktsformulär för att identifiera patienter med ledinflammationer.

Vi validerar (mäter) formulärets sensitivitet och specificitet, d.v.s. ser hur väl formuläret speglar verkligheten, när det gäller att finna led- och rygginflammation hos patienter med hudpsoriasis.

Ökad grundkunskap

Alla patienter med diagnostiserad och alla med nydebuterad psoriasisartrit inkluderas i en klinisk studie omfattande noggrann klinisk, radiologisk

och laboriemässig undersökning, för att få ökad kunskap om sjukdomen, dess manifestationer (hur den visar sig) och förlopp.

Vidare undersöks patienter genetiskt i ett samarbetsprojekt med Östra sjukhuset i Göteborg, där man arbetar med att lokalisera gener vid psoriasis.

Hjärt-, kärl- och lungengagemang vid Systemisk skleros (SSc)

Sjukdomen karaktäriseras av patologiska (sjukliga) förändringar i de små blodkärlen. Parallellt ses ökad aktivitet i bindvävsproducerande celler och tecken på immunologisk aktivering.

Sjukdomsförloppet tycks följa olika mönster. Såväl lung- som hjärtengagemang är vanliga och har betydelse för prognosen vid sjukdomen. De viktigaste lungmanifestationerna är ökad bindvävsinlagring och stegrat tryck i lilla kretsloppet. Hjärtsäcks- och hjärtmuskelinflammation är vanligaste angreppen i hjärtat. Cirkulationsstörningar förekommer i hjärtmuskeln i analogi med cirkulationsstörningar i fingrar och tår (s.k. Raynauds fenomen). Patienternas symtom vid såväl hjärt- som lungengagemangen presenterar sig sent i förloppet.

Framtida forskning

Vi avser att hos patienter med SSc: 1

- Karaktärisera graden och lokaliseringen av inflammation i lungor, hjärta, kärl och hud med avseende på cellkomponenter och lösliga inflammations- och bindvävs-komponenter i parallellt analyserade prov från lungsköljvätska och biopsi från luftrörsslemhinna, hud och muskler samt
- Identifiera och relatera antikroppar, cellytemarkörer, lösliga inflammationsfaktorer och blodkärls-cellsproducerade faktorer (vWF, PAI, tPA) i blodprover till graden av hjärt-, kärl-, lung-, hud- och muskel-engagemang.

Studien omfattar hitintills 27 patienter, samt ålders- och könsmatchade kontroller, som genomgår omfattande undersökningar av hjärta och lungor, hud och luftrörsslemhinna, kärl samt analys av cellkomponenter och lösliga immunologiska markörer.

Framtidsperspektiv

Genom dessa undersökningar hoppas vi få ökad kunskap om det parallella samspelet i flera organ mellan inflammation och blodkärlscellernas aktivering, samt att kunna identifiera möjliga markörer, d.v.s. se hur man kan finna symtomen på sjukdomen, för tidig diagnos.

Så här långt har vi kunnat studera hur blodkärlen påverkas och förekomsten av hjärtmuskelen-gagemang. Ytterligare analyser pågår.



Inte bara Umeås, utan hela Norrlands universitetssjukhus

Hjärt/kärlsjukdomar och inflammation vid Reumatoid Artrit – förekomst och orsakssamband

Text: Med Dr. Solveig Wållberg Jonsson

Tidigare ansågs att reumatoid artrit (RA) är "en sjukdom som värker men inte dödar". En ökad mortalitet vid RA har dock vid det här laget visats i ett stort antal studier, de flesta i sjukhusmaterial, men även på befolkningsbasis.

I en tvärsnittsstudie omfattande 606 patienter med RA från Västerbotten fann vi en generell ökad dödlighet, så även i undergrupperna kardiovaskulär (KVS, hjärt-/kärl-) sjukdom, och ischemisk hjärtsjukdom hos såväl män som kvinnor.

Tidigare undersökningar

I de undersökningar som finns på området framträder de som brukar benämnas som etablerade riskfaktorer inte särskilt tydligt. Tvärtom har flera studier visat på låga blodfetter, framför allt kolesterol, vid aktiv sjukdom.

Beträffande högt blodtryck, diabetes, rökning och fetma vid RA är

litteraturen sparsam och delvis motsäggelsefull. Detsamma gäller för behandling med mediciner, speciellt kortison. De flesta patienter tar antiinflammatorika som teoretiskt sett snarast borde minska blodproppsfrekvensen.

Pågående studier

I en retrospektiv (tillbakablickande) studie omfattande samtliga 211 patienter med RA som insjuknade under åren 1974 – 1978 vid vår klinik, undersökte vi betydelsen av ett stort antal faktorer (markörer för inflammation och sjukdomssvårighet, bakgrundsgenetik, röntgenologisk utveckling, medicinsk behandling m.fl.) för utveckling av KVS. Som tecken på KVS registrerades första kardiovaskulära händelse (infarkt, stroke, blodpropp).

Risken för att insjukna i KVS ökades av om man insjuknat i RA vid högre ålder, manligt kön, hög sjukdomsaktivitet, vid förekomst av

HLA B27, tidigt insatt kortisonbehandling – men inte av omfattande sådan, samt av högt blodtryck – men inte av diabetes.

Högre utbildning och sjukdomsmodifierande behandling (guld, antimalariamedel, cytostatika, etc) föreföll minska risken för KVS. I en statistisk modell där hänsyn togs till alla faktorer samtidigt hade ålder, högt blodtryck och kortisonbehandling tidigt i förloppet störst betydelse för insjuknande i KVS. Vid analys av enbart patienter som insjuknade i KVS föreföll kortisonbehandling snarast förskjuta händelsen.

Blodfetter och proteiner

För att komma närmare inflammationens betydelse för KVS har vi i några arbeten undersökt dess relation till vissa faktorer som kan tänkas utgöra risk för aterogena (åderförkalkning) och/eller trombogena (bildning av blodproppar).

I ett arbete har vi, förutom blod-

fetter, mätt halten av lipoprotein(a) som är ett starkt åderförkalkande fettbärande protein. Hos 93 patienter med inflammatoriskt aktiv RA kunde vi verifiera tidigare fynd av låga fettnivåer, framför allt kolesterol.

Beträffande Lp(a) fann vi en ökad nivå hos patienter med RA jämfört med kontrollgruppen. Vid uppföljning efter fem år, då sjukdomsaktiviteten sjunkit hos flertalet patienter, fann vi att en relation mellan Lp(a)-nivå och inflammationsmarkörer tycks finnas endast hos patienter med förmåga att producera höga Lp(a)-nivåer.

Fettförändringar

Förutom förändring i fettnivåerna har man tidigare funnit förändringar i fettomsättningen vid aktiv RA. I ett arbete fann vi att lipoproteinlipas, det enzym som bryter ner fett efter en måltid, är sänkt vid RA. Vi fann också en relation mellan den totala nivån av lipoproteinlipas och flera inflammationsmarkörer. Nettoeffekten för aterosengen är dock svårbedömd när effekten på flera andra steg i processen är okända.

Hemostasfaktorer

Grovt sett kan man uppfatta utveckling av KVS som ett resultat av å ena sidan åderförkalkningen och å andra sidan blodproppsbildningen. Vi ville därför även undersöka faktorer av betydelse för balansen mellan bildning och upplösning av blodproppar (hemostasen) vid RA. Flera faktorer av betydelse för blodproppsbildningen produceras på kärlets insida, d.v.s. i endotelet. De kan tänkas vara påverkade vid ett inslag av vaskulit (kärlinflammation), som i lindrigare form av vissa författare anses vara relativt vanligt förekommande vid RA.

Mellis

I en studie omfattande 74 patienter med aktiv RA undersökte vi således endotelcellsproducerade hemostasfaktorer. Efter åtta år jämfördes den grupp som under mellantiden utvecklade kardiovaskulär händelse med den grupp som fortfarande var kärllfrisk. Gruppen med KVS hade högre halter av von Willebrand-faktorer (av betydelse för proppbildningen) och av

plasminogenaktivator inhibitor-1, ett protein som hämmar upplösningen av blodproppar. Dessutom var halten av vissa inflammationsmarkörer (SR, haptoglobin) högre i gruppen som utvecklat KVS. Fynden pekar på en störd hemostas och på att sjukdomsaktiviteten i sig tycks vara bidragande till utveckling av KVS.

Inflammationsfaktorer

I pågående studier försöker vi utröna om patienter med RA verkligen har ökad ateroskleros och söker efter tidiga markörer för denna. Hos en grupp patienter med RA sedan 20–24 år mäts aterosklerosens omfattning med ultraljud och jämförs med ålder och könsmatchade kontroller. Fynden relateras till inflammationsmarkörer, fettnivåer, hemostasfaktorer och till immunologiska faktorer som antikroppar med särskild betydelse för hjärt- och kärlsjukdom.

Klarlägga genetisk variation

I ett större tvärsnitt av patienter med RA, omfattande ca 150 patienter, försöker vi klarlägga genetisk variation av inflammationsfaktorer samt vissa immunologiska och biokemiska markörer och relatera dessa till KVS. Vi avser även att följa potentiell utveckling av hjärt- och kärlsjuklighet hos patienter med nydebuterad RA. Patienterna följs med regelbunden ultraljudsundersökning

Sammanfattning

Sammanfattningsvis ger våra studier hållpunkter för att den inflammatoriska reaktionen vid RA ger ökad risk för utveckling av KVS. Visst stöd finns för att en minskad sjukdomsaktivitet kan reducera den risken. Effekten av kortison förefaller komplex, men eventuellt uppvägs dess skadliga effekter av de fördelar en minskad sjukdomsaktivitet innebär för kroppen. Flera processer involverade i fettomsättning och balansen mellan bildning och upplösning av blodproppar är påverkad vid aktiv sjukdom, men nettoeffekten för blodproppsbildningen, är svårbedömd. I fortsatta studier försöker vi nå längre i klargörandet av dessa processer och vad som speciellt påverkar dem vid RA.



Solveig Wällberg har studerat sambandet mellan Hjärt/kärlsjukdomar och reumatoid Aritrit.

Hur kan det komma sig att en tandläkare får forskningspengar från Reumatikerförbundet? Professor Ulf Lerner förklarar att det är samma celler och molekyler som bryter ner benet vid tandlossning som vid artrit (inflammation) eller osteoporos (benskörhet). Tillsammans med sitt arbetslag, som består av en lektor och sju doktorander, försöker han bl.a. hitta något (en hämmare), som kan hindra ett av de verktyg som de benförstörande cellerna använder för att kunna utföra det arbetet. Ett medel som kan åstadkomma en lindring inom alla dessa områden är av stort intresse både ekonomiskt och mänskligt.

Ulf Lerner har redan från början ett naturvetenskapligt grundintresse. Att tänder lossnar är välbekant och besvärande. Förr trodde man att orsaken endast var ålder eller c-vitaminbrist, men idag vet vi att svaret står att finna i samspelet mellan immunsystem och benceller.

Professor Lerner startade med att försöka förstå vilka bakterier som åstadkommer skadan. Han minns tydligt exakt var i laboratoriets korridor han befann sig när tanken formulerade sig hos honom; Han skulle söka problemets lösning någonstans i balansen mellan benets nybildning och nedbrytning, lokalt på den plats i kroppen där benförstörelsen pågår. Redan under mitten av 70-talet var doktor Olle Lövgren, som då var Reumatikerförbundets ordförande, en stor supporter till detta.



Inflammatorisk inducerad benförlust

Studier av aktioner och interaktioner mellan kininer, cytokiner, neuropeptider, proteashämmare och inflammatoriska exudat.

Text: Professor Ulf H. Lerner

Inflammation i den mjukvävnadskapsel som omsluter leder ger upphov inte bara till förändringar i själva ledkapseln, utan också till förändringar i ledbrosket och i benet under ledbrosket. Förändringarna i brosk och ben vid kronisk inflammation leder till nedbrytning av leden och så småningom till felställning och alltmer försämrad funktion. På ett liknande sätt påverkar kronisk inflammation i tandköttet det käkbenet i vilket tandens rot är fästad. Förändringarna hos dessa patienter leder till att käkbenet så småningom försvinner och att tanden till slut helt kan lossna. Orsaken till ledkapselinflammationer är huvudsakligen okänd, medan tandlossningen orsakas av bakterier på tanden i direkt kontakt med tandköttet. Trots att således inflammationen vid ledgångsreumatism och tandlossning startar med helt olika mekanismer så reagerar intilliggande benvävnad på ett likartat sätt, nämligen med bennedbrytning.

Osteoklaster och osteoblaster

Benet kan enbart brytas ned av en specialiserad typ av vita blodkroppar

som kallas för osteoklaster. Dessa celler behövs normalt för att byta ut "gamalt" ben mot nytt, så att skelettets styrka bibehålls, och det har ganska väl kartlagts hur cellerna bildas under normala förhållanden. Vår forskning syftar till att försöka förstå hur inflammatoriska processer lokalt kan öka bildningen av dessa bennedbrytande osteoklaster. Vi vill också försöka klarlägga varför anti-inflammatorisk behandling med kortison ökar risken för att ett alltför stort antal osteoklaster bildas. Denna ökning sker inte enbart lokalt i anslutning till inflammationen, utan även på de flesta ställen i skelettet och detta leder på så sätt till allmän benskörhet. Slutligen studerar vi vilka verktyg som osteoklaster använder för att bryta ned benvävnaden. Just nu fokuserar vi dessa studier på en viss typ av enzymer, s.k. cystein-proteaser och hur en hämmare av dessa enzymer kan minska bennedbrytning.

Provrörsteknik

Huvudsakligen använder vi oss av olika in vitro-metoder, d.v.s. provrörs-

tekniker där vi odlar intakt benvävnad från nyfödda möss för att kunna studera hur inflammation kan påverka benet i dess helhet. Vi odlar också bencellig från några veckor gamla möss för att kunna studera hur olika inflammationssubstanser påverkar bildning av osteoklaster. I ett annat system isolerar vi enskilda, färdigbildade osteoklaster och odlar sedan dem på tunna benskivor för att studera hur dessa celler bär sig åt för att bryta ned benet. Eftersom kontrollen över osteoklasternas bildning och bennedbrytning utövas av en annan typ av benceller, s.k. osteoblaster, isolerar vi också dessa celler för att i cellodling kunna studera hur inflammation kan påverka osteoblasternas kontrollmekanismer.

Försöksstrategi

För att finna orsaken till varför bennedbrytning sker p.g.a. inflammation arbetar vi efter två strategier med material från ca. 300 patienter. Vi undersöker:

- hur substanser som vi vet bildas i inflammatoriska processer påverkar våra olika testsystem, antingen var och en för sig eller i olika kombinationer av substanser
- hur celler och inflammationsexudat (ledvätska eller tandköttsvätska) från patienter med eller utan inflammation i leder eller tandkött, påverkar våra testsystem. I de fall vi ser effekter i systemen försöker vi klarlägga vilka faktorer som är ansvariga.

Dagsläget

Idag har vi kommit så långt att vi lyckats identifiera några av de molekyler som är medspelare i den strid som pågår mellan inflammationen och de bennedbrytande processerna. V

i har insett att det finns synergieffekter, d.v.s. en super-samverkan mellan olika molekyler. Nu gäller det att finna balansen mellan "de goda" och "de onda" molekylerna.

