

Hur kommer det sig att en mild, övergående artrit ibland förvandlas till ett kroniskt sjukdomstillstånd? En del av svaret finns i de undersökningar av ledbrösket, som Karin Lundberg beskriver i sin doktorsavhandling "Arthritogenic and immunogenic properties of modified autoantigens".

# Fångad av immunologin



Under flera år på CMM, Centrum för Molekylär Medicin, Enheten för Reumatologi, på Karolinska sjukhuset, har Karin Lundberg bedrivit den forskning som i april 2005 ledde till hennes doktorsavhandling. Disputationen gick lysande och hon försvarade sin avhandling på flytande engelska och imponerade både på opponent, betygsnämnd och åhörare.

## Ändrade planer

Egentligen ville Karin bli läkare men då hon inte kom in på den utbildningen valde hon biologilinjen vid Stockholms Universitet istället. Efter att ha studerat blommor och bin med framgång, men utan något större intresse, såg hon fram emot cellbiologin. Men det var först med immunologin som engagemanget vaknade på riktigt. Sedan följde Forskarskolan i Biomedicin med examensarbetet på Enheten för Reumatologi på CMM. Efter sommarjobb på labbet blev hon antagen som doktorand och fick börja med två projekt parallellt. Det ena lades så småningom ned och fokus sattes på det andra projektet, som handlade om modifierade autoantigener. Det var de studierna som så småningom ledde till doktorsavhandlingen.

Karin talar varmt om den öppna atmosfären och den stimulerande miljön på CMM.

– Där är högt i tak för diskussioner och kritiskt tänkande.

Hon har deltagit i konferenser för att träffa andra forskare och få

impulser utifrån. Förra året var hon i Berlin och väckte stort intresse med sina forskningsresultat.

## Avhandlingen

Reumatoid artrit (RA) är en kronisk ledinflammation där både gen- och miljöfaktorer bidrar till den sjukliga processen. Syftet med avhandlingen var att öka förståelsen för de underliggande förändringar som leder till denna komplexa sjukdom. RA är en av många autoimmuna sjukdomar där kroppens eget immunförsvar bildar antikroppar och angriper den egna vävnaden. I studierna använde man



Karin Lundberg utstrålade koncentration där hon samlad och rak i ryggen besvarade de stundtals kluriga och väldigt detaljstiska frågorna från opponenten. En harmonisk färgkombination mellan hennes rödblonda vackert uppsatta frisy och strikta men ändå helt moderna kavaj. Detta är inte det sista vi ser av denna unga nydisputerade forskare.

sig av både djurmodeller och personer med RA. Djurmodellen, som är en kollagen-framkallad artrit hos råttor, liknar RA på många sätt.

Proteinet kollagen typ II finns i brosk och många personer med RA har antikroppar mot detta protein. Genom att åstadkomma olika förändringar av kollagenet kunde man provocera fram en förvärrad ledinflammation.

## Kroppens attack mot sig själv

Den första delstudien visar hur kollagenet är beroende av omgivningens surhetsgrad, pH-nivå, i brosket. Ett normalt pH-värde visar ingen skillnad, men ett lågt d.v.s. surare pH-värde förändrar utseendet på kollagenet och ger förvärrad ledförstörrelse.

Den andra delstudien visade att kollagenets egenskaper förändrades då klor tillsattes. De ledförstörande egenskaperna hos kollagenet stärktes, vilket i sin tur framkallade artrit hos råttorna.

I delstudie III användes en typ av förändring som kallas citrullinering, det vill säga aminosyran arginin omvandlas till citrullin. Även denna proteinförändring stärkte de artritogena egenskaperna hos kollagenet. Dessutom fann man att graden av förekomst av citrullinerade proteiner i leden stod i relation till graden av inflammation. Sedan tidigare är det känt att RA-patienter har autoantikroppar mot sådana citrullinerade proteiner.

De tre ovan beskrivna modifieringarna uppträder i inflammationsområdet och skulle kunna förvandla

en mild, övergående artrit till ett kroniskt sjukdomstillstånd genom att påverka immunsystemet att attackera den egna vävnaden.

### **Miljö och rökning**

Den fjärde delstudien handlar också om citrullinering och inkluderar två olika undersökningar. Den ena omfattar en populationsbaserad studie av nydiagnostiserade RA-patienter mellan 18-70 år med en matchad kontrollgrupp. Förutom blodprov och DNA användes frågeformulär som bland annat gällde miljöfaktorer och rökvanor.

Förhållandet mellan olika rökvanor före sjukdomens utbrott och förekomsten av anti-citrullinimmunitet efter diagnosen analyserades. Studien visade gen/miljöinteraktion mellan rökning och en känd genetisk riskfaktor. Den andra undersökningen gällde rökare respektive icke-rökare. Där kunde man se att rökare hade citrullinerade proteiner i sina lungor vilket icke-rökarna inte hade.

### **Drömmen och framtiden**

Nu väntar en postdoc-tjänst vid The Kennedy Institute of Rheumatology i London, där Karin under två år kommer att få tillfälle att forska vidare om detta fascinerande ämne.

– Många forskare tror att citrullinering innehåller åtminstone en dellösning till reumatismens gåta, berättar Karin vidare, och därför är det så viktigt att fortsätta forskningen om detta och hur det påverkar utvecklingen av RA. Kopplingen till rökning är också mycket intressant och delstudie fyra visar att rökare som bär på den genetiska riskfaktorn löper 21 gånger större risk att drabbas av RA än icke-rökare utan denna gen!

Drömmen vore en egen forskargrupp bestående av goda vänner som alla har höga ambitioner och brinner för forskningen. Det är viktigt att arbetet verkligen genererar resultat och att man måste vara aktiv och skapa kontakter för att hitta de rätta metoderna.

– Mycket spännande forskning återstår om det komplicerade och fascinerande immunsystemet, avslutar en entusiastisk nybliven medicine doktor.

TEXT: INGER KULL