



Dick Heinegård

Dick Heinegård är professor i medicinsk och fysiologisk kemi, ett ämne som handlar om kroppens molekyler och hur de samverkar till att bilda en helhet. Han uttrycker en övertygelse om att utvecklingen inom den medicinska grundläggande forskningen kommer att skapa mycket effektivare behandlingar, med mycket färre biverkningar.

I denna process är en nära samverkan mellan den kliniskt verksamma doktorn och patientens problem, med den mer grundläggande forskaren, absolut väsentlig. Både i denna utveckling och för en effektiv tillämpning av alltmer avancerade läkemedel är det viktigt att fler medicinare får en forskarutbildning där viktiga ingredienser är analys av problem utifrån biologiska frågeställningar, mot bakgrund av en klinisk verksamhet.

- Den grundläggande biologiska forskningen tangerar nu inom många områden kliniskt centrala frågeställningar och vi måste undvika att missa en massa möjligheter genom

Studier av molekyler leder till ny behandling av ledsjukdomar

Vid ett ytligt betraktande består ledbrösket av en homogen struktur med en glatt yta. När man trycker på brosket blir det uppenbart att motståndet mot kompression är stort och att formförändringen blir relativt ringa.

Detta är just en av ledbröskets funktioner, nämligen att ta upp belastningar och distribuera ut dem över hela ledytan, samt att åstadkomma en rörelse mot den andra ledytan med minsta möjliga friktion. För att förstå hur naturen åstadkommit detta fordras det kunskap om detaljer på en helt annan nivå än vad en snabb blick kan åstadkomma.

Vi behöver gå ned på de minsta byggstenarna, det vill säga molekylerna, som sammanfogats till den specialiserade vävnad som brosket är. I själva verket finns det tusentals olika molekyler, som sammanfogas till den struktur som brosket utgör. Somliga av dessa molekyler har roller i att katalysera sammanfogningen av de molekyler som slutligen utgör de strukturelement, som är väsentliga för vävnadens egenskaper. Idag känner vi tyvärr ett relativt begränsat antal av dessa molekyler, men tillräckligt för att vi skall ana öppningar för förståelsen av broskets funktion, förändringar vid sjukdom samt konsekvenserna därav.

Kollagen en viktig molekyl

En av dessa beståndsdelar är kollagen, som utgör en mycket långsträckt molekyl. Tusentals av dessa molekyler binder sig till varandra i en struktur som liknar ett tvinnat rep. Kollagenfiberns egenskaper kan liknas vid de som repet har, och då främst förmågan att ta upp dragbelastning.

Kollagenet är särskilt lämpat genom en exceptionellt stor anläggningsyta med många kontaktpunkter mellan närliggande molekyler i fibern, vilket skapar en mycket stark total bindning.

Emellertid räcker inte dessa interaktioner utan naturen har utvecklat ett antal proteiner, som binder till fibern med en del och utnyttjar en annan del att binda till en närliggande fiber. Därmed förstärks kollagenfibern, ungefär som när flera rep tvinnas ihop till en tross. Processen är mycket noga reglerad, inte minst genom att ett stort antal molekyler har som sin främsta roll att katalysera sammanfogningen av de enskilda byggstenarna till kollagenfibern.

Vi kan sätta namn på ett flertal av de olika byggstenarna i vävnaden, i brosk har vi framförallt kollagen II, men i vävnader som ben och hud är det kollagen I som har mycket likartade egenskaper. Bland de molekyler som påverkar kollagenätverkets bildning och funktion finns COMP, fibromodulin, decorin, biglycan, kollagen IX, lumican, chondroadherin, matrilin-1, PRELP m.fl. Listan är lång och avspeglar naturligtvis hur viktigt det är att ha en noga avstämd reglering av de olika stegen och av funktionaliteten.

Aggrecan en annan viktig molekyl

Den andra huvudgruppen av molekyler i brosk är så kallade högmolekylära proteoglykaner, där aggrecan i brosk är det klassiska exemplet. Denna molekyl har en proteinkärna till vilken bundits ett stort antal, över hundra stycken, negativt laddade polysackaridkedjor.

Dessa ger hela molekylen en extremt hög täthet av negativa

laddningar. Sådana laddningar behöver neutraliserande motjoner. Genom att motjonernas koncentration blir hög skapas ett osmotiskt tryck och det enda sättet att utjämna detta tryck är att försöka tillföra vatten. Detta åstadkommer ett påtagligt svällningstryck av brosket i vävnaden, som dock motverkas av att kollagenfibrerna förhindrar att vävnaden verkligen sväller.

Dessa proteoglykaner, som har molekylvikter på flera miljoner, binder i sin tur till hyaluronsyra, som är en mycket lång polymer och binder många aggregatmolekyler. Resultatet blir att alla de negativt laddade grupperna på aggregat hålls på sin plats i vävnaden och därmed även vattnet. I denna så viktiga funktion har naturligtvis kollagennätverket en central roll. Vid belastning, där strävan är att komprimera vävnaden och i princip flytta på vattnet, inskränks detta i mycket stor utsträckning genom just arrangemanget med aggregat och kollagen.

Resultatet blir att vävnadsvolymen endast förändras minimalt och att vatten pressas upp på ytan och förbättrar smörjningen.

Sofistikerat system

Ett så sofistikerat system kan naturligtvis skadas. Ett tidigt steg i ledsjukdomar tycks vara en nedbrytning av flera av de molekyler, som håller samman de olika vävnadsstrukturerna.

Mest riskabelt verkar det vara när de som sammanbinder kollagen drabbas. Det förtjänar dock att påpekas att cellen normalt svarar på sådana skador med att försöka reparera densamma.

Vid kroniska ledsjukdomar fungerar tyvärr inte processen, bland annat genom att byggstenarna inte tycks produceras i rätt proportioner för optimal vävnadsuppbyggnad och för att nedbrytningsprocessen är alltför aktiv.

En central roll här har naturligtvis vissa proteolytiska enzymer som aktiveras och klyver sönder de strukturella vävnadsproteinerna. Därmed



förloras deras funktion och fragment läcker ut till omgivningen.

Denna kunskap tjänar i själva verket som en viktig bas för framtida utvecklingar av ny behandling. Således kan vi genom att karakterisera hur klyvningen skett identifiera de enzymer, som spjälkat proteinet. På längre sikt kan man sedan tänka sig att utveckla hämmare för enzymerna eller förhindra deras produktion.

En aspekt på att det bildas fragment av broskets molekyler som läcker ut från vävnaden, är att en förekomst utanför brosket är ett tecken på att det pågår en process som leder till nedbrytning. Detta kan utnyttjas i ny diagnostik. Således kommer de tidiga faserna av denna molekylära påverkan att ske långt innan andra metoder kan upptäcka att en process är på gång.

Därmed kan påvisande och kvantifiering (mängdbestämmning) av fragment frisatta från brosk till vävnadsvätskor utnyttjas för mycket tidig identifikation av en process, som leder till en broskskada, som inte förrän flera år senare kan upptäckas med röntgen, magnetröntgen eller artroskopi.

I själva verket utgör detta en förutsättning för nya behandlingsformer, som syftar till att stoppa utvecklingen av processen innan den

lett till en vävnadsdefekt och kliniska besvär uppstår.

Ben påverkas också

En annan vävnad som engageras vid ledsjukdomar är ben. Benet är ju till sin karaktär helt annorlunda än brosket, med en mycket stel struktur. Denna struktur åstadkommes genom en kombination av kollagenfibrer, dock ett något annorlunda kollagen än det i brosket, kring vilka ett mineral, hydroxylapatit, faller ut i kristaller med en speciell struktur. I princip skulle man kunna likna vävnaden vid armerad betong.

Det torde vara välkänt att benet drabbas av skörhet hos många patienter med framförallt reumatoid artrit, liksom vid åldrande. Detta beror på en förlust av benstrukturer.

För att skapa ett lätt ben har naturen valt att ha en cylinder av hårt s.k. kortikalt ben vars centrala del inte är ett hålrum utan fylls av ett fackverk i form av ett trabekelverk av s.k. spongiöst ben. Detta skapar en mycket lätt struktur av extrem stabilitet.

Ett problem med en vävnad som ben, som konstant utsätts för belastning, är att den drabbas av materialuttrötning. Detta känns igen från metall, som vid många belastningscykler helt enkelt brister. I

princip skulle samma vara fallet med ben, men naturen har under miljontals år utvecklat ett system för avlägsna uttröttat ben och ersätta det med nytt.

Denna remodeleringscykel bygger på att en alldeles specifik cell, osteoclasten, rekryteras till ytan av det ben som visar uttröttningsfenomen (mycket lokalt).

Osteoclasten är i princip den enda cell som har förmåga att bryta ner benet genom att lösa upp mineralet. Detta åstadkoms genom att cellen sitter på benytan och stänger av en central zon, som surgörs, vilket leder till upplösning av mineralet. Det är av speciellt intresse att notera att i naturen saknas sådana mekanismer, varför ett dött ben inte bryts ned, se till exempel funna dinosaurieben.

Osteoclasten, som resorberar ben lokalt, skapar ett hål där benet avlägsnats. Detta hål fylls av en ny cell, osteoblasten, som vandrar in och bygger ny benvävnad, som mineraliseras. Slutresultatet blir att det uttjänta, uttröttade benet ersätts med nytt färskt ben.

Emellertid leder denna viktiga process till problem vid åldrande och

vid sjukdom på grund av att den nedbrytande fasen är mer aktiv än den uppbyggande fasen. Således kommer varje sådan cykel för att reparera och förnya benet att leda till en förlust och så småningom ge avbrott i trabekelnätverket. Detta leder till bristande mekanisk funktion och mycket ökad risk för fraktur.

Osteoclasten

För att förstå denna process måste vi återigen ner på det molekylära planet. Således vet vi idag att systemet tycks utnyttja en molekylär etikett i form av ett protein, osteopontin, vars produktion igångsätts av förändrad mekanisk belastning, t ex åstadkommen av materialuttröttnings.

Detta protein binder sig till benytan och kan där tjäna som förankringsställe för den nedbrytande cellen, osteoclasten. Vid inbindning aktiveras en rad signaler i osteoclasten, förstärkta av andra faktorer besläktade med sådana som styr inflammation. Dessa signaler stimulerar utvecklingen av osteoclasten till den cell som kommer att resorbera benet lokalt. I denna process fordras dels upplös-

ningen av mineralet med syra, dels nedbrytning av de proteiner, som utgjort stommen i vävnaden.

Hämning av endera av dessa processer torde leda till en hämmad bennedbrytning. I princip kan man även genom att hämma osteoclastens aktivitet minska bennedbrytningen. Detta kan ske genom bland annat de idag använda bisfosfonaterna, som minskar osteoclastaktiviteten.

Dock bör man ha i åtanke att hela systemet har kommit till för att avlägsna materialuttröttat ben. Man bör därför vara försiktig med denna behandling till individer, som fortfarande har mycket fysisk aktivitet, vilket naturligtvis leder till en ökad grad av materialuttröttnings.

Osteoblasten

Den benuppbyggande fasen kännetecknas av rekrytering av en helt annan cell, osteoblasten. Denna behöver en yta med specifika igenkänningstecken att binda till. Dessa tecken torde innefatta ett protein bundet till benytan i det hål som skapats.

Tyvärr är inte något sådant protein känt idag, även om vi har flera kandidater och söker utvärdera deras roller i den reparativa delen av remodeleringsprocessen. I framtiden vore det naturligtvis mycket mer attraktivt att stimulera benuppbyggnaden snarare än att hämma bennedbrytningen, eftersom man därigenom kan avlägsna det uttröttade benet och ersätta det på ett effektivt sätt med nytt ben. Således är det av central betydelse att vi bättre lär känna de proteiner, som ingår i denna rekryteringsprocess.

Sammanfattningsvis kan man säga att studiet av de molekyler, som bygger upp vävnaderna och är involverade i ledsjukdomar i framförallt de reumatiska sjukdomarna, kommer att ge helt nya öppningar till mycket effektivare behandling, som syftar till att förhindra vävnadsnedbrytning.

Professor Dick Heinegård,
Inst för Cell- och Molekylärbiologi, Lunds Universitet.

Våra forskare berättar

Hur fungerar ett nytt frågeformulär på Bechterewpatienter

Syftet med studien var att pröva om den svenska översättningen av ett ursprungligen engelskt frågeformulär om svårigheter i dagliga livets aktiviteter vid pelvospondylit (Mb Bechterew) var tillförlitlig.

Totalt deltog 42 patienter i studien. Formuläret, the Revised Leeds Disability Questionnaire består av 16 frågor åtföljda av 4 svarsalternativ. Frågeformuläret fylldes i två gånger med en veckas mellanrum. Skriftliga synpunkter på formulärets innehåll inhämtades. En sjukgymnast observerade när patienterna utförde de aktivi-

teter som ingick i formuläret och rörlighetsmätningar genomfördes.

Resultaten visade att svaren vid två tillfällen överensstämde väl.

Frågorna bedömdes av patienterna i allmänhet som relevanta och lätta att förstå. På 10 av 16 frågor bedömde sjukgymnasten att svårigheterna var större än vad patienterna hade rapporterat. Allmänt befanns sambanden mellan frågorna och rörlighetsmätningarna vara svagt, utom mellan frågan om att ”böja sig ner” och uppmätt avstånd mellan fingertoppar och golv vid framåtböjning, där det

var måttligt.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att resultaten överensstämde med vad man kunde förvänta sig och att formuläret kan anses vara tillförlitligt i sin svenska översättning. Det utgör ett välkommet tillskott i utvärderingen av konsekvenser och behandlingseffekter vid pelvospondylit, vilket hittills ofta utgjorts av enbart rörlighetsmätningar.

Christina Stenström, Institutionen för sjukgymnastik,
Karolinska Institutet, Huddinge Sjukhus

Våra forskare berättar

Magnetresonans hittar tidig RA

Hittills har det inte funnits möjligheter att tidigt dokumentera ledförändringar vid ledgångsreumatism. Först när skada redan uppkommit på brosk och/eller ben har vi med hjälp av röntgenundersökning kunnat hitta dessa förändringar.

Med magnetresonans (MR) undersökning, som är en teknik som använder sig av magnet och radiovågor, har vår studie visat att vi kan hitta sjukliga förändringar i leder långt innan brosket eller benet blir angripet. Detta eftersom den här tekniken gör det möjligt att även se övriga strukturer, såsom till exempel ledhinnan och meniskerna.

Vi får alltså ett verktyg som hjälper oss att välja rätt medicin till den enskilda patienten tidigt i sjukdomsförloppet. Studien visar att speciella

MR-sekvenser kan bli värdefulla komplement i utredningen vid tidig reumatoid artrit. Bearbetning av alla insamlade data pågår.

En antikropp som vi vanligen benämner ”reumafaktor” anses i hög koncentration tidigt i ett sjukdomsförlopp tala för diagnosen ledgångsreumatism. Vi talar då om så kallad seropositiv sjukdom.

Ungefär en tredjedel av patienterna med ledgångsreumatism saknar denna antikropp tidigt i sjukdomsförloppet och en del får den aldrig. Vår studie visar bland annat att i dessa fall kan analys av en annan typ av antikroppar som vi kallar AFA = antigilaggrin antikroppar, vara av värde för att ställa diagnosen. Denna analys kan diagnostisera ytterligare cirka en tredjedel av de sero-negativa patienterna och på så

sätt bidra till att dessa tidigt kan få rätt medicinerings.

Ytterligare undersökningar både avseende MR-tekniken och analys av AFA kommer att behövas för att förstå hur dessa metoder bäst kan användas för patienternas bästa.

Kristina Forslind, Helsingborg