



Karin Palmblad

Karin Palmblad är underläkare vid den barnreumatologiska enheten på Astrid Lindgrens barnsjukhus. Läkarbanan var ett givet mål sedan tidiga barnaår. Valet att bli barnläkare var också självklart, eftersom barn är så direkta och engagerande. Och som pediatriker måste man också vara engagerad, det kräver de ofta mycket pålästa föräldrarna. Det mänskliga immunsystemet, så intelligent och gåtfullt, är det inom medicinen som fascinerat mest, så steget till reumatologi föll sig också naturligt.

De senaste 4 åren har hon dock haft uppehåll i den kliniska verksamheten, beroende på 2 mammaledigheter (2 döttrar, 4 respektive 2 år gamla) samt forskning på heltid. Hennes huvudhandledare är Docent Ulf Andersson, överläkare på barnreumatologen och forskningsarbetet har i huvudsak bedrivits på CMM, Centrum för Molekylärmedicin, Karolinska Sjukhuset. Hon är nu i slutfasen av sitt avhandlingsarbete och planerar att disputera senare i höst.

Cytokiner och cytokin-hämmande intervention i experimentell artrit

Reumatoid artrit är en cytokindriven sjukdom. Cytokiner är immunsystemets budbärare, som ger signaler till olika kroppsceller att olika processer ska sättas igång, eller stoppas upp. TNF är en central signalsubstans som främst produceras av makrofager, kroppens renhållningsarbetare. TNF-frisättning är en startsignal för en komplex cytokin, hormonell och cellulär signalkaskad som är kroppens skyddsmekanism i inkräktande eller hotande situationer. En obalans i detta nätverk kan leda till sjukdom.

I den reumatiskt sjuka leden finns ett ständigt påslag av makrofagerna, vilket leder till en överproduktion av TNF. Varför detta sker är det idag ingen som begriper, men en teori går ut på att kroppen misslyckas med att förgöra inkräktaren och därför för ett ständigt krig emot dem. Somliga cytokiner leder till inflammation, medan andra reparerar. Sjukdomens växlande förlopp med skov och lugna perioder beror på hur balansen mellan dessa kroppsegna signalsubstanser varierar.

Länge hände det inte mycket på forskningsfronten vad gäller utvecklingen av nya terapier mot reumatoid artrit. För cirka 10 år sedan gjordes den banbrytande upptäckten att transgena möss - som försetts med humana genen för TNF, så att de överproducerar TNF - utvecklade kronisk ledsjukdom som enda symptom. Detta resultat kom som en fullständig överraskning för alla, då man hade förutspått en mer generell inflammation i flera organ. Denna upptäckt innebar startskottet för tankarna om att behandla reumatoid artrit med TNF-hämning och de första

försöken på människa inleddes 1992.

Teoretiskt kan man uppnå en hämmande effekt på TNF via olika vägar:

- 1) Antikroppar riktade mot TNF som hindrar att TNF binder till målorganet via sin receptor och utövar sin effekt.
- 2) Lösliga TNF-receptorer, som också binder upp fritt TNF.
- 3) Utveckla nya läkemedel som hämmar produktionen av TNF.

Två läkemedel

Sedan förra året har två TNF-hämmande läkemedel funnits på den svenska marknaden, Remicade (TNF-antikropp) och Enbrel (TNF-receptor). De har varit undergörande i många svåra terapiresistenta fall av RA på vuxna, men även vid JIA (juvenil idiopatisk artrit). För närvarande behandlas 25 barn framgångsrikt med Enbrel på vår klinik. En av dem är Sevak Bidros, 11 år. Vid 8 års ålder insjuknade han i en svår ledsjukdom som krävde höga kortisondoser, med stor viktökning och utebliven längdtillväxt som följd. Efter introduktion av Enbrel förra året har hans vikt normaliserats och han har kommit ikapp i längdutveckling. Sevak är ett målande exempel på hur viktig TNF är i reumatoid artrit.

Det finns dock nackdelar med dessa läkemedel: de är dyra att framställa och kan endast ges i injektionsform. Alla patienter svarar ej heller på denna terapi. Därför behöver nya substanser med hämmande effekt på TNF forskas fram. Det finns ökade belägg för att andra cytokin också är avgörande i den reumatiska leden, t ex cytokinet IL-1.

Mina forskningsobjekt

I. Effekter av den makrofaghämmande substansen CNI-1493

Vi har ett forskningssamarbete med en framstående forskargrupp vid North Shore University Hospital i New York, som har utvecklat en makrofaghämmande substans, CNI-1493. I mitt doktorandprojekt har jag studerat denna substans effekter. I mitt första delarbete har vi på cellnivå visat att CNI-1493 hämmar uttrycket av en rad olika makrofag-cytokiner, som TNF och IL-1.

Den metodik som Ulf och hans bror Jan Andersson utvecklat, och som jag använder i min forskning, möjliggör studier av tunna vävnadssnitt från drabbade leder som färgas med hjälp av s.k. immunohistokemi. Det är ej etiskt försvarbart att utföra dessa typer av studier på barn; och prövningar av nya substanser kräver djurmodeller. Jag har därför använt mig av en experimentell artritmodell hos råtta, vilket leder till en kronisk artrit som på många sätt liknar reumatisk artrit hos människa. I mitt andra delarbete visar vi att CNI-1493 fungerar mycket bra som terapi i denna vanligtvis svårbehandlade experimentella modell.

Jag har i ett uppföljande arbete fokuserat på tidiga händelser för att få en ökad förståelse för utvecklingen av artritsjukdom. Där har jag kunnat påvisa att cytokinerna TNF och IL-1beta uttrycks lokalt i leden långt innan djuret visar symptom på ledsjukdom, vilket ej kan ses hos friska djur. Det här är en ny kunskap, som inte visats vid någon tidigare studie och den understryker ytterligare betydelsen av dessa cytokiner i artrit-



sjukdomen. I den här studien har jag även åskådliggjort skillnader i vår djurmodell jämfört med reumatoid artrit hos människa, som studien ju försöker spegla. I den experimentella artritmodellen dominerar TNF kvantitativt över IL-1, medan det motsatta gäller i människa med reumatoid artrit. Eftersom vår och liknande djurmodeller används när nya terapier utarbetas, är kunskap om detta motsatsförhållande viktig för att man ska kunna dra rätt slutsatser av terapieresultaten. En ny substans med TNF-hämmande egenskaper kanske förkastas i onödan efter djurförsöket, eftersom den kvantitativt dominerande TNF-produktionen i djurets leder är svårare att hämma än hos människan, där antalet TNF-producerande celler är färre.

I samma arbete jämförs obehandlade djur med djur som behandlats med CNI-1493. CNI-1493-behandling gav en stark hämning av TNF-produktionen, men även IL-1beta hämmades. Effekten på IL-1beta är viktig, eftersom flera publicerade studier pekar på att IL-1beta står för mycket av leddestruktionen hos RA-patienter.

II. Studier av biologiska effekter av ett nupptäckt cytokin (HMG-1) med makrofagaktiverande egenskaper

Eftersom det ju visat sig att inte alla patienter svarar på de tillgängliga TNF-blockerande terapierna är forskandet efter andra viktiga aktörer också viktigt. Vi har i fortsatt samarbete med New York-gruppen visat att ett kroppseget äggviteämne HMG-1

kan produceras, samt frisättas från makrofager och är en kraftig signal till TNF-produktion. Vi har sett att patienter med RA, till skillnad från friska kontroller, har HMG-1-nivåer i serum och att råttor med artrit uppvisar mycket höga serumnivåer av HMG-1. Med tanke på att TNF-blockad visat sig så framgångsrikt, finns där förhoppningar att blockad av HMG-1 skulle kunna bli en ny framtida behandlingsmöjlighet. Vi håller för närvarande på att utveckla metoder för HMG-1-blockad, och hoppas att kunna pröva dessa i djur-experimentell artritmodell.

Avslutning

Många barnreumatiker tillfrisknar innan vuxen ålder. Därför har man nu övergått till begreppet JIA (juvenil idiopathic arthritis) istället för det tidigare använda JCA (juvenil chronic arthritis). Men det är Sevak och alla andra barn med svår ledsjukdom som ej svarar på gängse behandling som är drivkraften till all tid i forskningslaboratoriet. Det är oerhört spännande och jag känner mig privilegierad som har möjlighet att få verka som barnreumatolog och forska i en tid som denna. Gåtan om varför man insjuknar i reumatisk sjukdom är ännu ej löst. Men i och med att man nu får allt mer ökad förståelse om sjukdomsförloppet, så är jag övertygad om att vi inom en snar framtid kommer att ha helt nya behandlingsmöjligheter att erbjuda våra patienter.

Underläkare Karin Palmblad, Astrid Lindgrens
Barnsjukhus

