

# På jakt efter alternativ terapi

- Det är spännande att forska så nära verkligheten och med något som det kommer att bli nytta med, säger Charlotte Jonsson. Hon håller en rykande färsk avhandling i sin hand, på språng för att spika upp den till allmänt beskådande på den vägg där alla tidigare avhandlingar spikats sedan verkligheten före datorn.

Baksidan är själva disputationen, att stå där framme till allmänt beskådande, det känns nervöst, fortsätter hon.

Charlotte är biolog. Efter gymnasiet och en liten irrfärd in i ekonomiska studier sökte hon sig till Umeå universitet och den fyraåriga naturvetenskapliga linjen med molekylärbiologi som specialinriktning. När det blev dags för examensarbete lyfte hon telefonen och ringde Sahlgrenska sjukhusets växel, hon frågade efter forskarna på reumatologen. Hans Carlsten kom att bli hennes hjälp med examensarbetet och så var inkörsporren öppen, kemin som är så viktig i samarbetet mellan handledaren och adepten stämde och han kom att bli hennes handledare under den forskningstid som följde.

### SLE och njurarna

För personer med SLE kan njurarna ställa till med problem. Vad som händer är att en del av immunförsvarets celler, de vita blodkropparna producerar antikroppar som är riktade mot kroppsegna vävnader. SLE kan kontrolleras med läkemedel som hämmar dessa cellers tillväxt och funktion. Vid svårare fall, då njurarna skadats, krävs behandling med kortison och cytostatika vilket är preparat som kan ge allvarliga biverkningar. Behovet av alternativa terapier som ger mindre skadliga sidoeffekter är stort. Ett sådant medel kan vara mykofenolat mofetil, MMF Cell Cept(r). Behandling med MMF

hämmar ett enzym vilket leder till brist på guanin-nukleotider som är byggstenar i bland annat DNA. MMF är ett immunmodulerande medel, som används idag för att förhindra avstötning av ett nytt organ och då främst njurar. Medlet är också provat som behandling av hudsjukdomar och det har gjorts långtidsförsök på psoriasis ute i världen.

### Fyra studier

Autoimmunitet är Charlottes inriktning, ett område som hon finner fascinerande och där det behövs mycken forskning. Hon arbetar med patientnära frågor, och kan på detta sätt känna den mänskliga nyttan av det hon sysslar med. I hennes avhandling ingår fyra studier. De båda första studierna utfördes i djurmodeller av möss som spontant utvecklat SLE-sjukdomen. Mössen behandlades med MMF tillsatt i dricksvattnet och man följde sjukdomsutvecklingen i njurarna med hjälp av urinprover. Efter försökets slut undersökte man njurarna noggrannare och fann att MMF-behandlingen ledde till minskade njurskador. Dessutom var antikropps-nivåerna i serum lägre hos MMF-behandlade möss än hos kontrollmöss. Resultaten visar att effekterna av MMF var jämförbara med cyklofosamid-behandling.

I "provrörsförsök" ville man sedan se om mjältcellers förmåga att producera antikroppar och cytokiner påverkades av drogen när den tillsattes till mjältcells-kulturer. För dessa försök användes den aktiva substansen av MMF som kallas mykofenolsyra (MPA). Effekterna blev tydliga och visade att antikroppsproduktionen liksom cytokin-nivåerna minskades i de cellkulturer som exponerats för MPA. Genom att tillsätta guanosin (en molekyl som innehåller guanin) till kulturerna samtidigt som drogen,



kunde drogens effekter hävas, vilket visar att MPA verkar genom att minska guanin-nukleotider.

För att studera drogens effekter på makrofager användes en makrofagcellinje. Det visade sig att produktionen av cytokiner och kvävedioxid minskades efter MPA-behandling, och liksom i försöken med mjältceller kunde drogens effekter hävas genom att guanosin tillfördes till kulturerna. Alltså ett antidot till den tänkta medicinen, vilket betyder att om biverkningar uppstår så kan man häva dem.

### Sammanfattning

I avhandlingen beskrivs studier om den immunförsvarsdämpande drogen MMF som kan vara ett alternativ till cellgiftsbehandling av SLE. MMF gavs till möss som spontant utvecklar en SLE-liknande sjukdom. Resultaten visar att de möss som behandlades med MMF lever längre, har friskare njurar och lägre nivåer av SLE-antikroppar i serum än kontrollmöss. Behandlingseffekterna är jämförbara med gängse behandling med cellgifter.

- Vi tror att MMF kan övervägas som behandlingsalternativ till cellgiftsbehandling vid livshotande SLE och att man med detta medel kan undvika en del biverkningar som dessvärre är ett faktum vid cytostatikabehandling, säger Charlotte.

Text Yonne Enman