

Biomimetik – att efterlikna naturen för att förebygga sjukdom

PETER STENVINKEL, professor, överläkare, njurmedicinska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge; Karolinska institutet, Stockholm
peter.stenvinkel@ki.se
JONAS KINDBERG, fil dr, institutionen för vilt, fisk och miljö,

Sveriges lantbruksuniversitet, Umeå

OLE FRÖBERT, överläkare, adj professor, kardiologiska kliniken, institutionen för hälsovetenskap och medicin, Örebro universitet

Studier av biomimetik erbjuder ett unikt tillfälle att genom studier av naturen förstå patogenetiska mekanismer bättre och därmed hitta nya sätt att förebygga och behandla sjukdomar. Även om begreppet lanserades redan under 1950-talet var det först 1997 när Janine Benyus [1] publicerade sin bok »Biomimicry – Innovations inspired by nature« som begreppet blev mer allmänt etablerat. Janine Benyus argumenterar för att man med biomimetik kan genom studier och imitation av naturens geniala lösningar lära sig att lösa mänskliga problem [1]. Eftersom naturen använder sig av en ekologisk standard (evolutionen har pågått ca 4 miljarder år) har den lärt sig vad som verkligen fungerar och vad som håller i längden. Med biomimetik har man introducerat ett nytt sätt att studera och värdera naturen; man fokuserar på vad man kan lära av naturen istället för hur den kan utnyttjas och exploateras (Tabell I).

Mycket av dagens medicinska grundforskning går ut på att testa en drog, en diet eller en genmodifiering på en mus/råtta för att förstå komplicerade sjukdomsmekanismer (Figur 1). Det finns dock en oro för att framavlade försöksdjur blir allt mer metabolt morbida och resultaten därmed opålitliga [2]. Varför inte istället studera arter som under extrema förhållanden själva lärt sig att undvika sjukdomar? Tyvärr är det av ekonomiska, praktiska, säkerhetsmässiga och etiska skäl inte lätt att studera vilda djur. Vi kommer i denna artikel dock att presentera Skandinaviska björnprojektet, som genom studier av vilda brunbjörnar (*Ursus arctos*) vill öka förståelsen för hur björnar undviker komplikationer till följd av långa perioder med fetma och immobilisering.

Hibernerande björnar – naturens trollkarlar

Sedan urminnes tider har människan fascinerats av björnar; ett djur som enligt mytologin hos nordamerikansk ursprungsbefolkning inte bara symboliserar styrka och vishet utan även har »medicinska krafter«. Svartbjörnen (*Ursus americanus*), grizzlybjörnen (*Ursus arctos horribilis*) och vår egen brunbjörn är utmärkta exempel på hur evolutionen selekterat fram egenskaper som skyddar dem under extrema förhållanden. Man har visat att isbjörnar (*Ursus maritimus*) har anpassat sig till den arktiska miljön med en extrem fettrik diet genom att framselektera vissa gener, till exempel apolipoprotein B-genen (*APOB*) [3]. Till skillnad från andra hibernerande djur (tex ekorrar och igelkottar), som reducerar sin ämnesomsättning med >90 procent och som har en temperatur runt 0°C, har björnar under vintersömnen 70 procent reducerad ämnesomsättning och en temperatur på 30–35°C [4]. Under hiberneringen är kroppens termostat inställd på extremt låga och den antiapoptotiska signaleringen ökar för att skydda cellerna [5].

För att förbereda sig för 5–6 månaders vintersömn utan



Figur 1. Grundforskning på olika djurmodeller går i dag oftast ut på att testa en drog, ett toxin, en diet eller en genmodifiering på en mus/råtta för att förstå komplicerade sjukdomsmekanismer och hitta nya behandlingar. Med biomimetisk forskning försöker man istället identifiera arter som under evolutionen själva lärt sig att undvika sjukdomar, för att på så sätt lära sig förstå de skyddsmekanismer som utvecklats. Genom att dra lärdom från vad naturen genom miljontals år av evolution funnit vara bäst ges nya möjligheter att förhindra och/eller behandla sjukdomar hos människa.

Foto: Fotolia/IBL

föda behövs stora fettdepåer, och björnarna ökar under hösten sitt kaloriintag till 15 000–20 000 kcal/dag [6]. Energiintaget under den vakna delen av året fördelar sig på 12 procent under våren, 28 procent under sommaren och 60 procent under hösten. Medan huvuddelen av den svenska björnstammens föda består av bär ingår även älg, myror, gnagare, kadaver, gräs och diverse örter i dessa allätars föda. Det ska påpekas att björnens föda skiljer sig betydligt mellan olika delar av världen. Under vintersömnen lever björnarna enbart på sina fettdepåer och stänger i princip av hela sin övriga metabolism. Eftersom björnarna är anuriska och inte har avföring är CO₂ via utandningsluft det enda som förloras [7]. När björnarna

SAMMANFATTAT

Biomimetik innebär att imitera de lösningar som under evolutionen utvecklats hos arter som lever under extrema förhållanden, och på så sätt kunna lösa även mänskliga problem och sjukdomar.
Brunbjörnen är ett exempel på hur vi i de svenska skogarna har ett vandrande bibliotek av biologisk information av relevans för human hälsa.
Välutvecklade skyddsmekanismer

mer mot oxidativ stress verkar påtagligt ofta ha utvecklats hos djur som överlever exceptionella förhållanden, till exempel djupdykande sälar, pytonormar, vintersovande björnar och nakenrättor.

För att bäst utnyttja den fulla potentialen i biomimetisk forskning bör medicinska forskare samarbeta med veterinärer, zoologer, botaniker och ekologer.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL I. Exempel på hur biomimetiska studier kan leda till bättre förståelse för mekanismer och nya behandlingar/lösningar.

Art	Område	Mekanismer och tänkbar nytta för människan	Ref
Termiter	Arkitektur	Trots att utomhustemperaturen varierar mellan 3 och 42 °C varierar temperaturen i termitstackar bara någon grad. Biomimetiska studier kan leda till mer energieffektiva arkitektoniska lösningar för att luftkonditionera byggnader.	[79]
Delfiner	Kommunikation	De ljud delfiner avger är unika pga olika hastigheter och korta vågor. Studier av delfiner kan leda till bättre metoder att transportera ljudsignaler under vatten (t ex för tsunamivarning).	[80]
Skalbagge	Energi	Vissa skalbaggar (bombardier beetles) skyddar sig mot fiender genom att spruta ut en kokhet kemisk blandning från körtlar bak på kroppen. Biomimetiska studier kan leda till nya metoder för bränsleinsprutning.	[81]
Haj/delfin	Energi	Hajars och delfiners hud har under evolutionen utvecklats till perfekt strömlinjeform. Biomimetiska studier kan leda till utveckling av färg som baserat på hudtextur minskar friktion (t ex för båtar och flygplan).	[82]
Schimpans	Medicin	Schimpanser har lärt sig att självmedicinera med blad från olika växter. Studier av de växter schimpanser äter kan leda till att nya växter med medicinsk potential identifieras.	[46]
Flodhäst	Medicin	Flodhästars svett omformas till ett rött pigment som efter några timmar polymeriseras till ett pigment som inte bara har solskyddande effekt utan även är antiseptiskt och antibakteriellt. Biomimetiska studier kan leda till effektivare solskyddsmedel och lokal antiseptisk behandling av hudinfektioner.	[83]
Spetsekorre	Medicin	Spetsekorren livnär sig till största delen på en mycket alkoholrik nektar från Bertampalmen och är därför konstant alkoholtoxikerad utan att uppvisa några tecken på påverkan. Kan man lära sig hur spetsekorren lyckats utveckla en så hög metabol tolerans mot alkohol skulle detta kunna medföra bättre förståelse för hur man kan förhindra att hög alkoholkonsumtion leder till följdssjukdomar hos människan.	[84]
Björn	Medicin	Björnar utvecklar trots fetma ingen insulinresistens eller inflammation. Trots långvarig fasta, anuri och immobilisering drabbas björnar inte av osteoporos, muskelförlust eller azotemi. Studier av björnar kan leda till att nya metoder att behandla komplikationer till följd av fetma, njursvikt och immobilisering identifieras.	[6]
Kolibri	Medicin	Kolibris har hög ämnesomsättning och intar stora mängder energirik nektar som leder till hyperglykemi och fettlever. Biomimetiska studier kan leda till bättre förståelse för hur man kan skydda sig mot högt blodsocker.	[53]
Fladdermus	Medicin	Blodsugande fladdermöss har ett extremt högt proteinintag som leder till kronisk azotemi med ureavärden mellan 17–42 mmol/l. Biomimetiska studier kan leda till bättre förståelse för hur njurar kan skyddas mot högt proteinintag.	[85]
Elefantsäl	Medicin	Sälur stänger av blodcirkulationen till flera organ under djupa och långa dyk. Biomimetiska studier kan leda till nya metoder att skydda predisponerade patienter mot akut njursvikt vid ingrepp som minskar renalt blodflöde och ökar risken för ischemi.	[34]
Nakenrätta	Medicin	Nakenrättor har utvecklat skyddsmekanismer mot cancer, åldrande, demens och vaskulär sjukdom. Biomimetiska studier av dessa långlivade gnagare kan leda till nya behandlingsmetoder för några av våra vanligaste folksjukdomar.	[58]
Pytonorm	Medicin	Pytonormens hjärta kan hypertrofiera ca 40 procent bara några dagar efter en stor måltid. Biomimetiska studier kan leda till att nya behandlingar för hjärtsvikt utvecklas.	[77]

Det finns många andra exempel på hur biomimetiska studier kan leda till nytta för människan inom en rad olika områden (<http://biomimicry.net/>)

vaknar på våren är de trots den långvariga fastan och immobiliseringen direkt kapabla till krävande fysisk ansträngning, har endast tappat cirka 10–15 procent av muskelmassan [8] och har inte utvecklat osteoporos [9]. Om en människa immobiliseras under samma tidsperiod leder det ofrånkomligen till komplikationer (Tabell II).

Trots att björnar under hibernering utvecklar uttalad insulinresistens, hyperkolesterolemi och till och med overt diabetes har man inte funnit några tecken på ateroskleros i koronarkärl [10]. Till skillnad från patienter med fetma och/eller metabolt syndrom finner man under hibernering inga tecken på systemisk inflammation eller oxidativ stress [11]. Man kan spekulera i om det enorma intaget av bär (*Vaccinium*) under sensommar och höst, innehållande antioxidanter i form av vitamin C och resveratrol, bidrar. Dessutom kan förändrad sammansättning av björngalla (ursodeoxicholsyra) [12] och/eller den immunhämmande effekten av hypotermi [13] bidra till den antiinflammatoriska inre miljön. I en studie av grizzlybjörnar som undersöktes höst, vinter och vår fann man att när björnarna på hösten var som mest obesa var de även som mest insulinkänsliga. Bara några veckor senare, under vinterdvalan, utvecklar björnarna en uttalad insulinresistens

[14]. Detta är ett exempel på att en förmåga att ansamla fett ur en evolutionär synvinkel är gynnsam [15]. Även om björnens diet varierar kan man spekulera i om det stora intaget av bär bidrar till denna »hälsosamma fetma« [16]. Om man adderar lingon och blåbär till en fettrik diet hos möss under 13 veckor kan de ogynnsamma metabola effekterna av fet diet undvikas [17].

Anuriska under vintersömn

Ur nefrologisk synvinkel är studier av hibernerande björnar av intresse eftersom de under vintersömn är anuriska; cirka 100 ml urin produceras per dag, men reabsorberas i urinblåsan [11]. Trots att björnarna har 2–3 gånger förhöjda nivåer av S-kreatinin uppvisar de inte azotemi, och nivåerna av urea är snarast låga. Man har spekulerat i att reabsorberat urea från urinblåsan via hydrolysning av ureasbildande bakterier i tarmen till glutamin används för att återbilda aminosyror och protein [11]. Eftersom björnar uteslutande metaboliserar fett under hibernering är detta en bidragande orsak till att urea inte stiger. Man kan också spekulera i om intaget av bär under hösten bidrar eftersom nivåerna av urea sjunker redan innan hiberneringen startar [18]. Eftersom sirtuiner reglerar

TABELL II. Medan månader av immobilisering hos en människa leder till olika komplikationer såsom osteoporos, trombos, hyperkalcemi, liggsår och muskelförtvining har björnar utvecklat sinnrika försvarsmekanismer som skyddar dem mot dessa komplikationer under hibernering. Biomimetiska studier av hur björnar under vintersömnen trots immobilisering, fasta och lätt hypotermi så väl läker sår utan ärrbildning [78] kan leda till nya behandlingsmetoder för behandling av kroniska sår hos bland annat patienter med diabetes, immobiliserade och undernärda patienter. Eftersom björnhonor både föder och ammar sina björningar under vintersömnen ställer det extremt stora krav på en välfungerande metabolism under fasta och immobilisering.

Långvarig immobilisering	Människa	Brunbjörn
Cirkulationssystemet	Tromboser, hjärtsvikt	Inga tromboser, ingen hjärtsvikt
Muskulatur	>90 % minskad muskelmassa	Cirka 10–15 % minskad muskelmassa
Skelett	Osteoporos	Ingen osteoporos
Njurar	Begränsad information	Anuri, låg GFR men ingen azotemi
Metabolism	Hyperkalcemi, inflammation	Normokalcemi, enbart fettmetabolism, ingen inflammation

ureacykeln via deacetylering av karbamylfosfatsyntetas [19] bör man undersöka om det stora intaget av resveratrol med bär bidrar till att urea sjunker [20]. Fruktor och bär innehåller frukter som genom att generera urinsyra också kan hämma enzymer involverade i ureasyntes [21]. Med ökad förståelse för hur urinblåsan triggas till att reabsorbera vatten och urea under vintersömnen och hur tarmens mikrobiota förändras i samband med hibernering samt studier för att leta efter faktorer med antiproteolytisk effekt i björnplasma [22] kan nya metoder för att undvika retention av kväveprodukter och muskulutarming hos njursjuka utvecklas.

Studier för att ta reda på hur björnar bevarar muskel- och benmassa är av uppenbart intresse. En studie där brunbjörnar denerverades på bara en sida av kroppen (etiskt tveksamt) visade att muskelmassan reducerades påtagligt efter denervering av sommaraktiva björnar, medan endast minimala förändringar i muskelmassa på den denerverade sidan skedde hos hibernerande björnar [23]. Björnens skelettmuskulatur verkar således vara resistent mot denervering under vintersömnen. Eftersom en studie på ekorrar visade på ökad expression av PGC-1 α (reglerar mitokondrieaktivitet) under hibernering [24] skulle stimulering av denna transkriptionsaktivator kunna vara ett sätt att förhindra muskelförlust vid kroniska sjukdomar. Hur hibernerande björnar skyddar sig mot osteoporos och hyperkalcemi genom att upprätthålla balans mellan bennybildning och benresorption trots långvarig immobilisering bör också bli föremål för biomimetiska studier.

Björnar med GPS-halsband

Skandinaviska björnprojektet är ett svenskt-norskt viltforskningsprojekt som initierades 1984 med det huvudsakliga forskningsområdet Dalarna–Hälsingland. De primära målen i projektet är att dokumentera björnens grundläggande ekologi, att tillhandahålla information och expertkunskap till myndigheter för att de ska kunna nå sina mål inom björnförvaltning samt ge information till allmänheten. Sedan 2010 har projektet inkluderat studier av hibernerande björnar med syfte att utifrån ett primärt biomimetiskt perspektiv förstå hiberneringens fysiologi (Figur 2).

Björnen är ett skyggt djur som rör sig över stora områden. För att övervaka dem är ett antal individer försedda med halsband försedda med GPS-mottagare som även har en mobil te-



Figur 2. Bilden visar arbetet under en sommarprovtagning av en sövd björn i skogarna i norra Dalarna med mycket mygg och knott i luften. Arbetet på björnen leds av erfarna veterinärer och fältarbetare och inkluderar förutom vägning, mätning, byte av GPS-sändare även provtagning från blod, fett, muskel, feces samt ultraljudsundersökning av cirkulation.

Foto: Ole Fröbert

»Brunbjörnen är ett lysande exempel på hur vi i de svenska skogarna har ett vandrande bibliotek av biologisk information av relevans för human hälsa.«

lefonmodul, radiosändare och en aktivitetssensor. Alla positions- och aktivitetsdata sparas i halsbandet, och telefonmodulen skickar de senaste positionerna som ett sms. Björnar sövs från helikopter av ett erfaret team med hjälp av ett injektionsgevärd med bedövande läkemedel på sommaren och vintervintern. Teknologiska framsteg har medfört att björnarna även instrumenteras med implanterbara hjärtmonitorer och temperatursensorer. Forskningen omfattar även blodprov samt fett- och muskelbiopsi. Fler än 170 vetenskapliga artiklar har hittills publicerats i Skandinaviska björnprojektet (<http://bearproject.info/>), vilket har resulterat i ny kunskap som berör ben [25], ateroskleros [10], trombocytfunktion [26], syretransport [27,28], hjärtfunktion [29], stamceller [30], njurfunktioner [11] och inflammation [13].

Hur undviker djupdykande sälar akut njursvikt?

Människans njurar är känsliga för ischemi, och akut njursvikt är en vanlig komplikation hos äldre patienter med diabetes, njursjukdom och kärlsjukdom vid olika typer av ingrepp [31]. Sälar (Phocidae) är däggdjur som har utvecklat en extraordinär förmåga att överleva långa perioder under vatten. Elefantsälar (Mirounga) kan dyka mycket djupt under perioder upp mot 100 minuter. Denna extraordinära dykförmåga kräver extrema förändringar i metabolism och blodförsörjning för att säkerställa ett tillräckligt blodflöde till hjärta och hjärna. För att minska de metabola kraven på syresatt blod minskar hjärtfrekvensen, och blodförsörjningen av andra organ, såsom njurar, upphör i princip helt [32]. Glomerulusfiltrationen minskar >90 procent under dykning som överskrider sälarnas aeroba kapacitet [33]. Perfusionsstudier av isolerade hund- och säl njurar som utsattes för 60 minuters ischemi visar att medan njurar från hundar inte producerade urin efter ischemin noterades massiv diures hos säl njurar, vilket indikerar att säl njurar är mycket motståndskraftiga mot ischemi [34].

Sannolikt skyddar flera olika mekanismer sälar mot per-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

manent ischemisk njurskada. Eftersom nivåerna av glykolytiska enzymer är högre i sälnjuror är de bättre anpassade till en anaerob metabolism [35]. Sälar har också en ökad förmåga till aerob fettbaserad metabolism vid hypoxi i samband med dykning [36]. Då ischemi leder till ökad oxidativ stress [37] är det inte förvånande att sälar har utvecklat goda antioxidativa försvarsmekanismer med höga nivåer av glutathiondisulfidreduktas, glukos-6-fosfatdehydrogenas och glutathion [38].

Man har vid studier på elefantsälar visat att långvarig fasta har antioxiderande effekter [39], och ökar syntesen av glutathion [40], transkriptionsfaktorn Nrf2 [41] och »hypoxia-inducible factor« (HIF) [42]. HIF spelar en betydande roll i patogenesen vid akut njursvikt [43], och aktivering av Nrf2 skyddar mot akut njursvikt [44]. Uppregleringen av antioxiderande system under fasta kan vara en adaptiv mekanism som skyddar sälens njurar vid djupdykning. Då fasta stimulerar Nrf2-aktiviteten via mekanismer beroende av SIRT-1-genen hos både möss och människa [45] kan biomimetiska studier öka förståelsen för hur man förebygger ischemisk akut njursvikt.

Självmedicinering i naturen – när schimpansen leker doktor

Minst 120 av dagens läkemedel, till exempel ciklosporin, digitalis och kolchicin, har sitt ursprung från växtriket. Eftersom endast några enstaka procent av världens cirka 265 000 katalogiserade växter hittills har identifierats avseende kemisk sammansättning kommer det att ta enormt lång tid att på ett systematiskt sätt identifiera och extrahera potentiella nya läkemedel ur växtriket. Genom att studera de djur som under evolutionen funnit att vissa växter har medicinska effekter finns dock en möjlighet till en genväg. Det är välkänt att vissa djur självmedicinerar med blad från vissa växter, framför allt för att skydda sig mot parasiter [46]. Eftersom självmedicinering inte bara förekommer hos arter med intelligens, såsom stora apor, utan även hos myror, fjärilar, bin och flugor är självmedicinering ett medfött och inte intränat beteende [46].

Exempel på medfött självmedicinering är till exempel bin som ökar sitt intag av resiner när deras bo utsätts för svampparasiter [47], och monarkfjärilar (*Danaus plexippus*) som skyddar avkomman mot parasiter genom att lägga sina ägg på en växt, sidenört (*Asclepias syriaca*), som har antiparasitiska egenskaper [46]. Vissa fåglar hämtar regelbundet växter till sitt bo för att minska risken för parasitangrepp. Man har i en mexikansk studie på bland annat gräsparvar (*Passer domesticus*) visat att »moderna fåglar« i stället letar efter cigarettfimpar som placeras i boet för att minska risken för parasitangrepp [48]. Filter från cigaretter innehåller nikotin och andra substanser som motverkar parasitangrepp [48].

Stora apor, såsom schimpanser, självmedicinerar när de känner sig sjuka genom att utan att tugga (således ringa nutritionellt värde) svälja blad från växter som har medicinska effekter [49]. Att schimpanser ofta väljer de bittra bladen från växter av släktet *Vernonia* är av intresse eftersom en genomgång av 105 plantor från denna växtgrupp visar att *Vernonia amygdalina* har potential för behandling av diabetes och malaria och att *Vernonia cinerea* har effekter som skulle kunna utnyttjas vid behandling av cancer och inflammation [50]. Genom att studera de växter som djur väljer för självbehandling kan vi få ledtrådar till vilka växter som har en medicinsk potential.

Kolibrin – höga blodsockervärden och metabolt syndrom

Med en hjärtfrekvens på 1 200 slag/minut, en andningsfrekvens på 250 andetag/minut och vingar som slår 50 slag/sekund har den lilla (ca 3–4 g) kolibrin (*Sephanoides*) sannolikt bland de högsta dokumenterade ämnesomsättningarna i naturen [51]; cirka 100 gånger högre än en elefant. Under parningssäsongen normaliseras ämnesomsättningen, och kolibri



Figur 3. Nakenråttan är en gnagare som har en förbluffande lång livslängd i förhållande till sin ringa storlek. Dessa eusociala blinda gnagare lever i underjordiska tunnelsystem i östra Afrika i kolonier på upp till 300 djur. De har utvecklat anmärkningsvärt effektiva skyddsmekanismer mot hypoxi, och är extremt motståndskraftiga mot smärta, cancer och vasculärt åldrande. Foto: Fotolia/IBL

brier kan snabbt gå in i vintersömn (torpor) och därmed minska sin ämnesomsättning tiofalt [51]. Under den cirka 20 timmar långa flygningen över Mexikanska golfen förbränner kolibrin cirka 75 procent av sina fettreserver [51]. För att klara detta måste kolibrin dagligen dricka nektar (ca 25 procent socker) motsvarande 4–5 gånger av kroppsvikten, snabbt göra sig av med vattnet genom polyuri och omvandla glukos till fett; vilket inom timmar resulterar i fettlever [52]. På grund av det stora sockerintaget ligger blodsockret på mycket höga nivåer; fastande cirka 17 mmol/l och efter intag av nektar upp mot 40 mmol/l [53].

Det är oklart hur kolibrin med så högt blodsocker undviker polydipsi/polyuri samt långtidskomplikationer i njurar, ögon, och kärl till följd av glykering av proteiner. Även om nivåerna av HbA_{1c} är de högsta som uppmäts hos fåglar är kolibrins HbA_{1c} (ca 4,5 procent) dock lägre än hos diabetiker [53]. Sannolikt bidrar den kortare livslängden av röda blodkroppar hos fåglar (21 dagar mot 120 dagar hos människa) till minskad glykering av proteiner [54]. Eftersom fåglar har relativt låg glomerulär filtrationshastighet har de även en lägre filtrering av glukos och reabsorberar nästan allt filtrerat glukos [55]. Kolibrin är ett exempel på hur periodiska förändringar i glukosintag och fettinlagringar i kombination med en uttalad aerob livsstil inte behöver medföra uppenbara negativa konsekvenser; de kan leva upp till 12 år [56]. Biomimetiska studier av hur kolibriner undviker de toxiska effekterna av högt blodsocker kan ge ledtrådar för framtida behandling av diabetes och det metabola syndromet [15].

Har nakenråttan funnit ungdomens källa?

Nakenråttan (*Heterocephalus glaber*), eller kalråttan som den också kallas (Figur 3), lever inte bara upp till 8 gånger längre än andra gnagare, den behåller dessutom en god hälsa ända upp i hög ålder [57, 58] och är reproduktiv fram till döden. Om förhållanden hos nakenråttorna skulle överföras till människa skulle det motsvara att en 80-åring har en biologisk ålder av cirka 30 år [59]. Eftersom nakenråttor utsätts för höga nivåer av CO₂ och låga nivåer av O₂, har de utvecklat resistens mot hypoxi och oxidativ stress [60]. Även om nakenråttan har liknade nivåer av betaamyloid som i en etablerad musmodell av alzheimer utvecklas inga plack, och den verkar skyddad mot neurodegeneration [61]. Nakenråttan är dessutom okänslig för smärta [62], extremt motståndskraftig mot såväl spontan cancer som experimentellt inducerade tumörer

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

[63,64], utvecklar inte vaskulärt åldrande [65] och har extremt låga nivåer av insulin [66].

Eftersom ökad oxidativ stress och karbonylering av proteiner inte påverkar proteinfunktionen hos nakenrättor [67] kan biomimetiska studier hjälpa oss att hitta skyddsmekanismer mot sjukdomar med ökad oxidativ stress; till exempel cancer [68], metabola sjukdomar [69] och kronisk njursvikt [37]. Att ett skydd mot förändringar i proteinhomeostasen motverkar åldrande exemplifieras av en studie av världens dokumenterat äldsta djur (ca 500 år); en mollusk (*Arctica islandica*) som lever ett långtråkigt liv på havets botten, där man funnit att proteomet i hjärtat inte förändras med ökad ålder [70]. Nakenrättans unika resistens mot cancer kan bero på exceptionellt höga nivåer av hyaluronsyra i huden (ökar hudens elasticitet i de trånga tunnarna) på grund av minskad aktivitet av hyaluronsyrasynthas-2, ett enzym som degraderar hyaluron [71]. När man i en knock outmodell slog ut förmågan att bilda hyaluron blev nakenrättan mottaglig för cancer [71]. Nakenrättor har även ökade nivåer av det tumörhämmande proteinet p53 och transkriptionsfaktorn Nrf2 [58]. Ökad cellsignalering via det så kallade Nrf2-Keap1-systemet (som hämmar proteinkomplexet NF- κ B) ökar regleringen av ett hundratal antioxiderande gener [72]. Vårt ständiga sökande efter evig ungdom och odödlighet har nu fått ny näring från studier av en manet (*Turritopsis dohrnii*) som när som helst under livscykelns kan transformera sig själv tillbaka till polypstadiet och på så sätt uppnå evigt liv [73].

Kan pytonormen stimulera till ny behandling av hjärtsvikt?

Pytonormar (*Python molurus*) äter sällan, men när de väl intar föda är det massiva mål, till exempel en hel get eller gris. Dessa måltider ställer enorma krav på den metabola regleringen och förändringar i organens storlek (remodellering) för att kunna tillgodogöra sig den stora mängden föda. Efter en måltid ökar ormens hjärtmuskelmassa med 40 procent inom 48–72 timmar [74], och slagvolymen är cirka 50 procent högre hos pytonormar efter en måltid än den är hos fastande pytonormar efter maximal fysisk ansträngning [75]. Även vikten av andra organ såsom njurar, lever, lungor och ventrikel ökar efter den massiva måltiden [76]. När pytonormen smält födan normaliserar de hypertrofiska organen. Hur ökningen av hjärtmuskelmassan medieras vet man inte säkert. Man finner dock postprandialt ökad proteinsyntes [77] och expression av mRNA för kardiellt myosin [74].

REFERENSER

- Benyus J. Biomimicry: innovation inspired by nature. New York: William Morrow & Company, Inc; 1997.
- Martin B, Ji S, Maudsley S, et al. »Control« laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:6127-33.
- Liu S, Lorenzen ED, Fumagalli M, et al. Population genomics reveal recent speciation and rapid evolutionary adaptation in polar bears. *Cell*. 2014;157:785-94.
- Tøien Ø, Blake J, Edgar DM, et al. Hibernation in black bears: independence of metabolic suppression from body temperature. *Science*. 2011;331:906-9.
- Rouble AN, Hefler J, Mamady H, et al. Anti-apoptotic signaling as a cytoprotective mechanism in mammalian hibernation. *Peer J*. 2013;1:e29.
- Stenvinkel P, Jani AH, Johnson RJ. Hibernating bears (ursidae): metabolic magicians of definite interest for the nephrologist. *Kidney Int*. 2013;83:207-12.
- Nelson R, Wahner HW, Jones JD, et al. Metabolism of bears before, during, and after winter sleep. *Am J Physiol*. 1973;224:491-6.
- Lohuis TD, Harlow HJ, Beck TD. Hibernating black bears (*Ursus americanus*) experience skeletal muscle protein balance during winter anorexia. *Comp Biochem Physiol*. 2007;147:20-8.
- McGee Lawrence ME, Wojda SJ, Barlow LN, et al. Six months of disuse during hibernation does not increase intracortical porosity or decrease cortical bone geometry, strength or mineralization in black bears (*Ursus americanus*) femurs. *J Biomech*. 2009;42:1378-83.
- Arinell K, Sahdo B, Evans AL, et al. Brown bears (*Ursus arctos*) seem resistant to atherosclerosis despite highly elevated plasma lipids during hibernation and active state. *Clin Trans Sci*. 2012;5:269-72.
- Stenvinkel P, Fröbert O, Anderstam B, et al. Metabolic changes in summer active and anuric hibernating free-ranging brown bears (*Ursus arctos*). *PLoS One*. 2013;8(9):e72934.
- Solá S, Garshelis DL, Amaral JD, et al. Plasma levels of ursodeoxycholic acid in black bears, *Ursus americanus*: seasonal changes. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2006;143:204-8.
- Sahdo B, Evans AL, Arnemo JM, et al. Body temperature during hibernation is highly correlated with a decrease in circulating innate immune cells in the brown bear (*Ursus arctos*): a common feature among hibernators? *Int J Med Sci*. 2013;10:508-14.
- Nelson OL, Jansen HT, Galbreath E, et al. Grizzly bears exhibit augmented insulin sensitivity while obese prior to a reversible insulin resistance during hibernation. *Cell Metab*. 2014;20:376-82.
- Johnson RJ, Stenvinkel P, Martin SL, et al. Redefining metabolic syndrome as a fat storage condition based on studies of comparative physiology. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:659-64.
- Stenvinkel P. Obesity – a disease with many aetiologies disguised in the same oversized phenotype: has the overeating theory failed? *Nephrol Dial Transplant*. Epub 31 okt 2014.
- Heyman L, Axling U, Blanco N, et al. Evaluation of beneficial metabolic effects of berries in high-fat fed C57BL/6J mice. *J Nutr Metab*. 2014;2014:403041.
- Nelson RA, Beck TDI, Steiger DL. Ratio of serum urea to serum creatinine in wild black bears. *Science*. 1984;226:841-2.
- Nakagawa T, Lomb DJ, Haigis MC, et al. SIRT5 deacetylates carbamoyl phosphate synthetase 1 and regulates the urea cycle. *Cell*. 2009;137:560-70.
- Rimando AM, Kalt W, Magee JB, et al. Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in vaccinium berries. *J Agric Food Chem*. 2004;52:4713-9.
- Nissim I, Horyn O, Nissim I, et al. Downregulation of hepatic urea synthesis by oxypurines: xanthine and uric acid inhibit N-acetylglutamate synthase. *J Biol Chem*. 2011;286(25):22055-68.

»Genom att studera de växter som djur väljer för självbehandling kan vi få ledtrådar till vilka växter som har en medicinsk potential.«

Det är anmärkningsvärt att ingen kardiell lipidansamling sker trots den massiva postprandiala hypertriglyceridemin ($\times 50$) och ökade fettsyranivåer ($\times 3$); det beror sannolikt på ökad expression av det antioxiderande och hjärtskyddande enzymet superoxid-dismutas [77]. Eftersom en kombination av tre fettsyror i pytonormens plasma medierar en liknande fysiologisk tillväxt av hjärtmuskel hos möss bör man med biomimetiska studier undersöka om denna fettsyrakombination kan användas som behandling vid hjärtsvikt [77].

Sammanfattning

Genom biomimetiska studier av hur till exempel björnar, kolibrier, sälar, pytonormar och nakenrättor anpassat sig till extrema situationer kan värdefull ny medicinsk kunskap vinnas. Detta kan leda till bättre förståelse av hur människor kan skyddas sig mot olika kroniska sjukdomar. Vid genomgång av litteraturen finner man att välutvecklade skyddsmekanismer mot oxidativ stress påtagligt ofta utvecklats hos djur som överlever under exceptionella förhållanden (t ex djupdykande sälar, vintersovande björnar och hypoxiska nakenrättor). Det är också uppenbart att en välutvecklad förmåga att ackumulera fett är en överlevnadsfördel inom djurriket. Eftersom periodvis fasta verkar vara skyddande (möjligen genom förstärkta antioxidativa effekter) behövs även fler studier som undersöker hur hibernering skyddar mot de komplikationer som långvarig immobilisering normalt medför.

För att bäst utnyttja den fulla potentialen av biomimetisk forskning bör medicinska forskare samarbeta med veterinärer, zoologer, botaniker och ekologer. Brunbjörnen är ett lysande exempel på hur vi i de svenska skogarna har ett vandrande bibliotek av biologisk information av relevans för human hälsa. Det skandinaviska björnprojektet är det största och det mest välorganiserade av sitt slag i världen, och vi uppmanar till en nationell forskningsinsats för att bättre förstå björnens, och andra djurs, evolutionära biologiska lösningar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

22. Fuster G, Busquets S, Almendro V, et al. Antiproteolytic effects of plasma from hibernating bears: a new approach for muscle wasting therapy? *Clin Nutr.* 2007;26:658-61.
23. Lin DC, Hershey JD, Mattoon JS, et al. Skeletal muscles of hibernating brown bears are unusually resistant to effects of denervation. *J Exp Biol.* 2012;215:2081-7.
24. Xu R, Andres-Mateos E, Mejias R, et al. Hibernating squirrel muscle activates the endurance exercise pathway despite prolonged immobilization. *Exp Neurol.* 2013;247:392-401.
25. Vestergaard P, Støen OG, Swenson JE, et al. Vitamin D status and bone and connective tissue turnover in brown bears (*Ursus arctos*) during hibernation and the active state. *PLoS One.* 2011;6:e21483.
26. Frøbert O, Christensen K, Fahlman Å, et al. Platemet function in brown bears (*Ursus arctos*) compared to man. *Thromb J.* 2010;8:11.
27. Revsbech IG, Malte H, Frøbert O, et al. Decrease in the red cell cofactor 2,3-diphosphoglycerate increases hemoglobin oxygen affinity in the hibernating brown bear *Ursus arctos*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;304:R43-9.
28. Revsbech IG, Shen X, Chakravarti R, et al. Hydrogen sulfide and nitric oxide metabolites in the blood of free-ranging brown bears and their potential roles in hibernation. *Free Radic Biol Med.* 2014;73:349-57.
29. Jørgensen PG, Arnemo J, Swenson JE, et al. Low cardiac output as physiological phenomenon in hibernating, free-ranging Scandinavian brown bears (*Ursus arctos*) – an observational study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12:36.
30. Fink T, Rasmussen JG, Emmersen J, et al. Adipose-derived stem cells from the brown bear (*Ursus arctos*) spontaneously undergo chondrogenic and osteogenic differentiation in vitro. *Stem Cell Res.* 2011;7:89-95.
31. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365-70.
32. Bron KM, Murdaugh HV, Millen JE, et al. Arterial constrictor response in a diving mammal. *Science.* 1966;152:540-3.
33. Davis RW, Castellini MA, Kooyman GL, et al. Renal glomerular filtration rate and hepatic blood flow during voluntary diving in Weddell seals. *Am J Physiol.* 1983;245:R743-8.
34. Halasz NA, Elsner R, Garvie RS, et al. Renal recovery from ischemia: a comparative study of harbor seal and dog kidneys. *Am J Physiol.* 1974;227:1331-5.
35. Behrlich HW, Elsner R. Enzymatic adaptations to asphyxia in the harbor seal and dog. *Respir Physiol.* 1984;55:239-54.
36. Fuson AL, Cowan DF, Kanatous SB, et al. Adaptations to diving hypoxia in the heart, kidneys and splanchnic organs of harbor seals (*Phoca vitulina*). *J Exp Biol.* 2003;206:4139-54.
37. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al. The elephant of uremia: oxidative stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62:1524-38.
38. Vázquez-Medina JP, Zenteno-Savín T, Elsner R, et al. Coping with physiological oxidative stress: a review of antioxidant strategies in seals. *J Comp Physiol B.* 2012;182:741-50.
39. Vázquez-Medina JP, Crocker DE, Forman HJ, et al. Prolonged fasting does not increase oxidative damage or inflammation in postweaned northern elephant seal pups. *J Exp Biol.* 2010;213:2524-30.
40. Vázquez-Medina JP, Zenteno-Savín T, Forman HJ, et al. Prolonged fasting increases glutathione biosynthesis in postweaned northern elephant seals. *J Exp Biol.* 2011;214:1294-9.
41. Vázquez-Medina JP, Soñanez-Organis JG, Rodríguez R, et al. Prolonged fasting activates Nrf2 in postweaned elephant seals. *J Exp Biol.* 2013;216(Pt 15):2870-8.
42. Soñanez-Organis JG, Vázquez-Medina JP, Crocker DE, et al. Prolonged fasting activates hypoxia inducible factors-1 α , -2 α and -3 α in a tissue-specific manner in northern elephant seal pups. *Gene.* 2013;526(2):155-63.
43. Andringa KK, Agarwal A. Role of hypoxia-inducible factors in acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2014;127:70-4.
44. Wang Z, Shah SV, Liu H, et al. Inhibition of cytochrome P450 2E1 and activation of transcription factor Nrf2 are renoprotective in myoglobinuric acute kidney injury. *Kidney Int.* 2014;86:338-49.
45. Kulkarni SR, Donepudi AC, Xu J, et al. Fasting induces nuclear factor E2-related factor 2 and ATP-binding cassette transporters via protein kinase A and sirtuin-1 in mouse and human. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(1):15-30.
46. de Roode JC, Lefèvre T, Hunter MD. Ecology. Self-medication in animals. *Science.* 2013;340:150-1.
47. Simone-Finstrom MD, Spivak M. Increased resin collection after parasite challenge: a case of self-medication in honey bees? *PLoS One.* 2012;7:e34601.
48. Suárez-Rodríguez M, López-Rull I, García CM. Incorporation of cigarette butts into nests reduces nest ectoparasite load in urban birds: new ingredients for an old recipe? *Biol Lett.* 2012;9:20120931.
49. McLennan MR, Huffman MA. High frequency of leaf swallowing and its relationship to intestinal parasite expulsion in «village» chimpanzees at Bulindi, Uganda. *Am J Primatol.* 2012;74:642-50.
50. Toyang NJ, Verpoorte R. A review of the medicinal potentials of plants of the genus *Vernonia* (Asteraceae). *J Ethnopharmacol.* 2013;146:681-723.
51. Hargrove JL. Adipose energy stores, physical work, and the metabolic syndrome: lessons from hummingbirds. *Nutr J.* 2005;4:36.
52. Hartman FA, Brownell KA. Liver lipids in hummingbirds. *Condor.* 1959;61:270-7.
53. Beuchat CA, Chong CR. Hyperglycemia in hummingbirds and its consequences for hemoglobin glycation. *Comp Biochem Physiol.* 1998;120:409-16.
54. Kalomenopoulou M, Koliakis G. Total body haematocrit iron kinetics and erythrocyte life span in pigeons (*Columba livia*). *Comp Biochem Physiol.* 1989;92:215-8.
55. McWorther TJ, Martinez del Rio C, Pinshow B, et al. Renal function in Palestine sunbirds: elimination of excess water does not constrain energy intake. *J Exp Biol.* 2004;207:3391-8.
56. Calder WA III. Avian longevity and aging. In: Harrison DE, editor. *Genetic effects on aging.* Caldwell, NJ: Telford Press; 1990. p. 185-204.
57. Finch CE. Update on slow aging and negligible senescence – a mini-review. *Gerontology.* 2009;55:307-13.
58. Lewis KN, Mele J, Hornsby PJ, et al. Stress resistance in the naked mole-rat: the bare essentials – a mini-review. *Gerontology.* 2012;58:453-62.
59. Buffenstein R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging specimen. *J Comp Physiol B.* 2008;178:439-45.
60. Andziak B, O'Connor TP, Qi W, et al. High oxidative damage levels in the longest-living rodent, the naked mole-rat. *Aging Cell.* 2006;5:463-71.
61. Edrey YH, Medina DX, Gaczynska M, et al. Amyloid beta and the longest-lived rodent: the naked mole-rat as a model for natural protection from Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013;34:2352-60.
62. Park TJ, Lu Y, Jüttner R, et al. Selective inflammatory pain insensitivity in the African naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*). *PLoS Biol.* 2008;6:e13.
63. Seluanov A, Hine C, Azpurua J, et al. Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:19352-7.
64. Liang S, Mele J, Wu Y, et al. Resistance to experimental tumorigenesis in cells of a long-lived mammal, the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*). *Aging Cell.* 2010;9:626-35.
65. Grimes KM, Reddy AK, Lindsey ML, et al. And the beat goes on: maintained cardiovascular function during aging in the longest-lived rodent, the naked mole-rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307:H284-91.
66. Buffenstein R, Pinto M. Endocrine function in naturally long-living small mammals. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;299:101-11.
67. De Waal EM, Liang H, Pierce A, et al. Elevated protein carbonylation and oxidative stress do not affect protein structure and function in the long-living naked-mole rat: a proteomic approach. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;434:815-9.
68. Lee JH, Khor T, Shu L, et al. Dietary phytochemicals and cancer prevention: Nrf2 signaling, epigenetics, and cell death mechanisms in blocking cancer initiation and progression. *Pharmacol Ther.* 2013;137:153-71.
69. Sykiotis GP, Habeos IG, Samuelson AV, et al. The role of the antioxidant and longevity-promoting Nrf2 pathway in metabolic regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:41-8.
70. Sosnowska D, Richardson C, Sonntag WE, et al. A heart that beats for 500 years: age-related changes in cardiac proteasome activity, oxidative protein damage and expression of heat shock proteins, inflammatory factors, and mitochondrial complexes in *Arctica islandica*, the longest-living noncolonial animal. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(12):1448-61.
71. Tian X, Azpurua J, Hine C, et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole-rat. *Nature.* 2013;499:346-9.
72. Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, et al. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:1029-41.
73. Schmich J, Kraus Y, De Vito D, et al. Induction of reverse development in two marine Hydrozoans. *Int J Dev Biol.* 2007;51:45-56.
74. Andersen JB, Rourke BC, Caiozzio VJ, et al. Physiology: postprandial cardiac hypertrophy in pythons. *Nature.* 2005;434:37-8.
75. Secor SM, Hicks JW, Bennett AF. Ventilatory and cardiovascular responses of a python (*Python molurus*) to exercise and digestion. *J Exp Biol.* 2000;203:2447-54.
76. Secor SM, Diamond J. Determinants of the postfeeding metabolic response of Burmese pythons, *Python molurus*. *Physiol Zool.* 1997;70:202-12.
77. Riquelme CA, Magida JA, Harrison BC, et al. Fatty acids identified in the Burmese python promote beneficial cardiac growth. *Science.* 2011;334:528-31.
78. Iaizzo PA, Laske TG, Harlow HJ, et al. Wound healing during hibernation by black bears (*Ursus americanus*) in the wild: elicitation of reduced scar formation. *Integr Zool.* 2012;7:48-60.
79. Korb J. Thermoregulation and ventilation of termite mounds. *Naturwissenschaften.* 2003;90:212-9.
80. Liu S, Qiao G, Ismail A. Covert underwater acoustic communication using dolphin sounds. *J Acoust Soc Am.* 2013;133:EL300-6.
81. Beheshti N, McIntosh AC. The bombardier beetle and its use of a pressure relief valve system to deliver a periodic pulsed spray. *Bioinspir Biomim.* 2007;2:57-64.
82. Bandyopadhyay PR, Hellum AM. Modeling how shark and dolphin skin patterns control transitional wall-turbulence vorticity patterns using spatiotemporal phase reset mechanisms. *Sci Rep.* 2014;4:6650.
83. Saikawa Y, Hashimoto K, Nakata M, et al. Pigment chemistry: the red sweat of the hippopotamus. *Nature.* 2004;429:363.
84. Wiens F, Zitzmann A, Lachance MA, et al. Chronic intake of fermented floral nectar by wild treeshrews. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:10426-31.
85. Singer MA. Vampire bat, shrew, and bear: comparative physiology and chronic renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282:R1583-92.