

av den inflammerade ledkapseln för att kartlägga detaljer i immunreaktionerna.

Den ökade kunskapen om basal immunologi vid RA leder förmodligen också till att kombinationsbehandling blir vanligare i framtiden. Relativt nyligen visade det sig exempelvis att kombinationsbehandling med Metotrexat och Ciklosporin har en tydlig terapeutisk effekt vid RA. Det är möjligt att man på det sättet påverkar såväl T-lymfocyter som makrofager.

– Jag tror att kunskapen om den basala immunologin vid RA leder till att vi relativt snart har en arsenal av nya läkemedel, och till att gamla läkemedel används på nya sätt. Det kommer dels att handla om att bromsa destruktionen genom blockader av olika slag, dels om att aktivt omreglera de immunreaktioner som medverkar till utvecklingen av RA, säger professor Lars Klareskog.

– Med en förbättrad diagnostik, som bygger på att studera olika markörer, kommer både gamla och nya mediciners effekt kunna mätas efter mycket kortare tid än idag.

Nationellt program för tidig artrit

Under hösten 1995 startade ett nationellt program för tidig artrit. Syftet är att skapa en kunskapsbas om effekter av läkemedel, såväl nya som gamla, vilka sociala konsekvenser RA har ifråga om förtidspensionering etc, samt att hitta nya prognostiska faktorer.

Förhoppningen är att knyta upp så många reumatologiska kliniker i landet som möjligt till den centrala databasen. Med samlad information om patientfall i hela landet ska forskare och läkare långsiktigt kunna följa patienterna, och studera hur sjukdomens konsekvenser, medicinska och sociala, påverkas av bl a nya terapier.

Peter Örn

Litteratur

1. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10

CYTOKINER BROMSAR UTVECKLINGEN AV MS

Lyckade djurförsök med vaccin

Det går att behandla multipel skleros (MS) genom att modulera immuniteten med hjälp av cytokiner. Det visar lyckade försök med beta-interferon, och nu testas cytokinen i flera patientstudier. Nya svenska forskningsresultat visar nu även vad som förmodligen händer då MS utvecklas till en kronisk sjukdom.

Vid multipel skleros (MS) reagerar kroppens immunsystem mot kroppsegna ämnen från centrala nervsystemet, särskilt komponenter av myelinskidor som omger hjärnans nervfibrer. Immunsystemets angrepp kan så småningom leda till att nervvävnaden förstörs. Men upp till 10 procent av dem som drabbas av MS har en så lindrig sjukdom att diagnosen aldrig ställs under livet. Omkring en tredjedel av MS-patienterna har efter 25 års sjukdom fortfarande bara obetydliga symtom och en tredjedel har endast måttliga symtom och kan sköta ett arbete. Så finns det en grupp, närmare en tredjedel, som drabbas av en svår sjukdom. Det är dock svårt att ställa individuella prognoser. Med hjälp av magnetkamera har forskarna förstått att de patienter som vid första undersökningstillfället har många förändringar i hjärnan, plack, förmodligen kommer att drabbas av ett svårt sjukdomsförlopp. De är i allmänhet betydligt sjukare efter fem år än patienter som uppvisade få förändringar.

Det finns inga belägg för att den yttre miljön i form av kost, livsstil etc skulle ha någon betydelse för uppkomsten eller utvecklingen av MS. Forskningen handlar därför till stor del om att försöka förstå de immunologiska skillnaderna i sjukdomsutveckling mellan patienter, och orsakerna till de skov som driver på sjukdomen.

Mäter inflammatoriska celler

En stor del av de senaste årens framsteg inom immunologisk forskning har betydelse för såväl reumatoid artrit (RA) som MS. Sjukdomsprocesserna

tycks i princip fungera likartat. Det handlar om samma typ av inflammatoriska celler och sjukdomsreglerande cytokiner. I djurmodeller går det att se hur autoimmuna T-celler, eventuellt tillsammans med autoantikroppar, känner igen myelinspecifika proteiner och där efter framkallar MS-lik sjukdom. I människa måste man arbeta med blodprov eller prov från ryggmärgsvätska. Professor Tomas Olssons forskargrupp vid enheten för molekylär medicin vid Karolinska sjukhuset har länge mätt antalet autoimmuna T- och B-celler, samt autoantikropsproducerande celler i prov från MS-patienter.

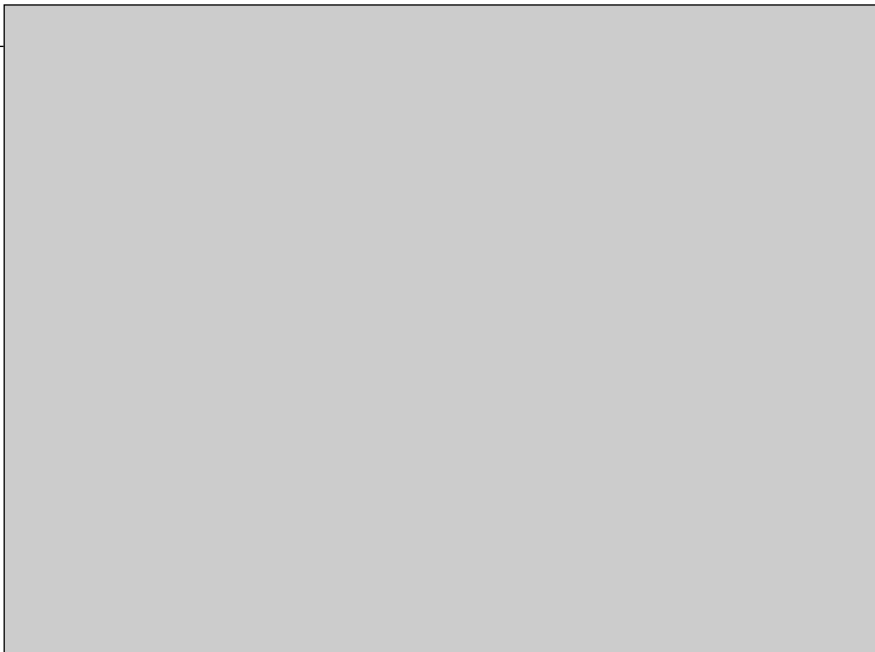
– Vi vet att MS-patienter har betydligt fler av dessa celler som känner igen myelinskid-antigen än vad friska personer har. Men några bevis för att det sedan fungerar på samma sätt som i djurmodeller har vi inte, säger Tomas Olsson.

Söker sjukdomsgener hos patienter

Forskargruppen arbetar parallellt med kliniska försök på MS-patienter och djurmodeller för att snabbt kunna omsätta forskningsfynd hos djur till kliniska försök. De utför även s k mikrosatellitbaserad genkartering för att hitta regioner i genomet som kan kopplas till uppkomsten av MS.

– Med den här metoden kan vi söka gener i både patientmaterial och djurmodeller. Men det handlar förmodligen om en så stor mängd olika gener vid MS att det mest realistiska är att först jobba med djurmodeller som är känsliga för sjukdomen, och sedan studera humant material. Den delen inom MS-forskningen kommer att vara mycket produktiv under kommande år, tror Tomas Olsson.

Den viktigaste lokaliserade regionen som kan kopplas till MS (samt till RA) är MHC-regionen (major histocompatibility complex, dvs presentationsstrukturer för antigen som känns igen av T-lymfocyter). Liksom vid RA plockar cellytans MHC-molekyler upp fragment från cellen, vid MS av myelinspecifika proteiner, och presenterar dem



Magnetkamerabilden av en 43-årig kvinna med MS visar flera partier i hjärnan med förstörd nervvävnad, plack (bildens vita fläckar). Patienter som vid första undersökningstillfället har många sådana förändringar riskerar att drabbas av ett svårt sjukdomsförlopp.

för T-celler. I djurexperimentella modeller för MS kan man finna en klar koppling inte bara till MHC (som hos möss finns på kromosom 17) utan också till andra genregioner på kromosom 15 och 3, samt på X-kromosomen.

Patientstudier med cytokiner

Det största intresset för närvarande riktas mot de cytokiner som produceras till följd av T- och B-cellers igenkänning av myelinproteiner. Cytokinerna styr regleringen av sjukdomen och med dagens metoder att tillverka stora mängder monoklonala antikroppar finns en möjlighet att påverka cytokinerna. I både djurförsök och hos patienter har man sett att svårt MS-sjuka har mer av sjukdomsdrivande cytokiner (gamma-interferon och tumörnekrosfaktor, TNF), medan lindrigt sjuka har mer av nedreglerande cytokiner (interleukin 10 och transformerande tillväxtfaktor-beta).

Beta-inteferon bromsmedicin

En amerikansk studie med 372 patienter som följdes under två år visade att cytokinen beta-interferon kan bromsa upp sjukdomen [1]. Nu pågår flera europeiska patientstudier med beta-interferon, och även svenska patienter ingår. Professor Tomas Olsson:

– Beta-interferon verkar reglera ner produktionen av de sjukdomsdrivande cytokinerna. Det tar bort omkring en tredjedel av nya skov samt minskar de lesioner som upptäcks med magnetka-

mera med ungefär hälften. Det är ett första steg som visar att man kan förändra sjukdomsförloppet genom att modulera immuniteten.

Redan för cirka tio år sedan kom de första resultaten av små patientstudier med beta-interferon, men sjukdomen varierar så mycket mellan olika individer att det krävs stora studier under lång tid för att få effekterna bekräftade. De framgångsrika försöken vid RA då TNF-alfa blockerats med monoklonala antikroppar har även ökat förhoppningarna om liknande terapi vid MS. Tomas Olsson tror att beta-interferon sannolikt kommer att godkännas som läkemedel i Sverige. Men det handlar bara om en uppbromsning av sjukdomen, inte om att reparera redan uppkomna skador.

Vaccin mot MS

Vaccination mot MS är en annan möjlighet som prövas på olika håll. En idé är att identifiera de T-cellreceptorbitar som de myelinspecifika autoimmuna cellerna känner igen, och blockera dessa med antikroppar. I djurmodeller har man lyckats med den här typen av vaccination, men om det fungerar på människa är fortfarande osäkert. Ett problem kan vara att det är vissa typer av T-cellreceptorer som används av de autoimmuna cellerna initialt i sjukdomen, medan det kan vara många olika receptorer som driver sjukdomen då den blivit kronisk. Är det så blir det svårt att gå in med immunspezifisk behandling.

– Vaccination vore en mycket bra behandlingsväg eftersom vi då bara behöver rikta in oss på den del av immunförsvaret som driver sjukdomen, och lämna resten intakt. Kommer blockering av den specifika immuniteten att

fungera blir den metoden förmodligen den långsiktigt mest effektiva. Men jag tror att möjligheten att blockera sjukdomsdrivande cytokiner ligger närmare i tiden, även om det är orealistiskt att tro att man kan blockera cytokinerna under hela sjukdomsutvecklingen, säger Tomas Olsson.

Liksom vid RA pågår försök med att låta MS-patienter få vävnadsantigen tillfört via födan. Antigen som passerar mag-tarmkanalen tycks ha en förmåga att bromsa immunreaktioner genom nedreglerande cytokiner. Man försöker på det sättet få fram autoimmuna T-celler som bildar nedreglerande cytokiner när de åter möter antigenet i nervcellernas myelinskidor. Metoden kan förväntas utvecklas ytterligare om man lyckas identifiera de peptidfragment på den myelinspecifika molekylen som känns igen av T-cellerna.

En ytterligare tänkbar behandlingsstrategi är att blockera de proteinnedbrytande enzymer, proteaser, som makrofagerna bildar på uppmaning av de autoimmuna T-cellerna via olika cytokiner. Det är dessa proteaser som i den immunologiska processens slutskede svarar för nedbrytningen av vävnaden.

– Det handlar om olika tidsperspektiv i forskningen kring dessa tänkbara terapier innan det finns något som kan användas kliniskt. Man måste nog arbeta parallellt med samtliga.

Nya studier kring skov

De stora försämringarna vid MS är kopplade till skov, vilka i medeltal brukar inträffa omkring vartannat år. Men MS-inflammationer kommer och går i nervsystemet även mellan skoven, sjukdomen är aldrig riktigt tyst och försämringar kan uppkomma utan att det märks så tydligt på patienten. Den mest attraktiva behandlingsformen är därför något som fungerar under hela sjukdomen, inte bara specifik skovbehandling. Men ökad kunskap om skov kan förmodligen förklara en del av det regleringssystem som ligger bakom MS och vad som gör sjukdomen kronisk.

Professor Tomas Olsson har tillsammans med bl a professor Rikard Holmdahl, institutionen för cell- och molekylärbioologi vid Lunds universitet, använt en djurmodell för att studera MS-skoven. Genom att tillföra en speciell peptid bestående av elva aminosyror (fragment av det myelinspecifika proteinet myelin basic protein) framkallas ett kraftigt MS-skov. Sedan har man följt vad som händer efter skovet. Rikard Holmdahl berättar:

– Efter det första sjukdomsskoven blir musen åter lite friskare men får sedan förnyade skov utan att vi gör något. Sjukdomsförloppet blir kroniskt. När det efter det första skoven blev en inflammation i musens centrala nervvävnad förefaller det som om denna frisätter nya peptider från förstörda myelinproteiner. Dessa peptider kan tas upp av MHC-molekyler som presenterar dem för immunsystemets T-celler. Kanske är det så att för varje skov blir det ett nytt immunsvär mot peptider som musen tidigare inte exponerats för [2, 3].

Blockad av adhesionsmolekyler

För att de inflammatoriska cellerna ska kunna ta sig in genom blod–hjärnbarriären måste de först häfta fast i kärlväggarna och därefter tränga igenom endotelet. I det sammanhanget spelar adhesionsmolekylerna på cellernas yta en viktig roll. Det är dessa som avgör var, och hur hårt på kärlväggen de immunologiska cellerna fäster. Inom svensk MS-forskning har man ännu inte tittat så mycket på vilka terapeutiska möjligheter som kan uppnås genom att påverka adhesionsmolekyler.

– Problemet med adhesionsmolekylerna är att de är så generella, de finns överallt och behövs i många immunreaktioner. MS är en sjukdom som sträcker sig över 20–30 år, det är inte lika lätt att rikta in terapin mot adhesionsmolekyler som det är vid mer kortvariga akuta tillstånd. Men jag vet att det finns grupper på andra håll i världen som överväger kliniska studier där adhesionsmolekyler blockeras vid MS, och man har sett att det kan fungera i djurmodeller. Även vi ska börja titta mer på adhesionsmolekylerna, säger Tomas Olsson.

Peter Örn

Litteratur

1. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
2. Jansson L, Diener P, Engström A, Olsson T, Holmdahl R. Spreading of the immune response to different myelin basic protein peptides in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis in B10.RIII. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2195-200.
3. Sundvall M, Jirholt J, Yang HT, Jansson L, Engström A, Pettersson V et al. Identification of murine loci associated with susceptibility to chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Genet* 1995; 10: 313-17.

GEN-SCANNING AVSLÖJAR REGIONER FÖR MS OCH RA

Vid autoimmuna sjukdomar som reumatoid artrit (RA) och multipel skleros (MS) är den ärftliga belastningen förmodligen relativt svag. Det är ändå viktigt att identifiera sjukdomsgenerna, bl a för att kunna gå vidare i forskningen med djurmodeller. Med ny teknik söks genomet av och nu finns ett flertal genregioner lokaliserade som kan kopplas till MS och RA.

Både reumatoid artrit (RA) och multipel skleros (MS) är till viss del polygena sjukdomar, dvs det finns en ärftlig benägenhet och ett flertal gener är inblandade. Men hur stor roll den ärftliga belastningen spelar finns det inga vetenskapliga belägg för. Normalt uppskattas 10–30 procent av fallen ha ärftliga samband.

En viktig genregion för utveckling av RA och MS är lokaliserad till MHC (the major histocompatibility complex)-regionen på kromosom 17, som styr transplantationsantigenerna. MHC-molekyler sitter på alla cellers yta. Genom att plocka upp fragment av främmande ämnen som tagit sig in i cellen kan MHC-molekylerna utlösa en attack från immunförsvaret. Vid RA kan MHC plocka upp fragment av broskproteiner, t ex av kollagen 2, och presentera det som ett främmande ämne på cellens yta vilket i sin tur kan leda till en autoimmun reaktion. Vid MS rör det sig om fragment av proteiner som är specifika för myelinskidan kring nervfibrer i centrala nervsystemet.

Men detta beteende beror inte på någon genetisk defekt. Visst skiljer sig MHC-molekyler som presenterar just dessa kroppsegna proteiner från andra MHC-molekyler. I transgena möss handlar det om en skillnad på sex nukleotider i genomet. Fyra aminosyror i MHC-proteinet skiljer mellan friska och sjuka möss. Det är en mycket liten skillnad, en naturlig polymorfism bland många som vi behöver för att få variationsrikedom i befolkningen.

Dessa annorlunda MHC-molekyler kan också ha en skyddande effekt, fram-

för allt mot vissa parasiter och tropiska virus.

Genomets markörer

Bland dem som drabbas av RA och MS, och där den ärftliga belastningen tros vara en förutsättning (10–30 procent av fallen), beräknas de annorlunda MHC-molekylerna ansvara för 40–50 procent av den ärftligheten. Den uppskattningen är dock mycket grov. Det går inte att utesluta att det även finns defekta gener som i vissa fall kan ligga bakom RA och MS. För genetiker som söker orsaker till RA och MS handlar det ändå främst om att hitta normala gener som man inte har något intresse av att förändra, bara att förstå för att den vägen hitta bra behandlingar.

Professor Rikard Holmdahl på institutionen för cell- och molekylärbiologi, avdelningen för medicinsk inflammationsforskning vid Lunds universitet, arbetar med försöksdjur för att lokalisera fler genregioner som kan ha betydelse för RA och MS. Sedan några år används en ny teknik kallad mikrosatellit-baserad genkartering; genom att använda repeterande DNA-element, oftast nukleotiderna cytosin och adenin som finns i repeterande följd i olika längd och utspridda över hela genomet, får man en sorts orienteringskarta i genomet med olika markörer.

5 000 genetiska markörer

Idag finns omkring 5 000 genetiska markörer tillgängliga för alla som forskar kring arvsmassan. Vid kontrollerade korsningar av möss, med en mamma som är känslig för sjukdom och en pappa som inte är det (eller tvärtom), kan man hos avkomman identifiera regioner som motsvarar känslighet för en sjukdom.

– Med hjälp av en modell för MS i möss i vilken kronisk sjukdom utvecklas har vi kommit i närheten av de gener som styr sjukdomen. Det finns åtminstone på fem olika lokaliseringar i arvsmassan gener som avgör om mössen ska bli friska eller sjuka. På kromosom 17 finns sannolikt en gen som kodar för en MHC klass II-molekyl. Dessutom finns det andra viktiga gener på kromosom 17, kromosom 3 samt på X-kromo-