

Glomerulonefrit – en yrkessjukdom

– nya rön om en sjukdom associerad med exposition för njurtoxiska ämnen

Enligt den amerikanska vetenskapsfilosofen Thomas Kuhn sysslar de flesta forskare med att städa upp i paradigmer för att tvinga naturen in i ett redan fastlagt mönster. Målet är att upptäcka vad man bestämt i förväg, att förklara alla data i ljuset av det förhärskande paradigmet. Anomalier, resultat som inte stämmer med paradigmet, ignoreras, eller man försöker pressa in dem i paradigmets rigida mall. Ett paradigmskift sker först när mängden av anomalier ger anledning till formuleringen av ett nytt paradigm som bättre stämmer överens med verkligheten. Innan dess görs inga ansatser till att förklara anomalier, anser Kuhn, och det finns ingen tolerans mot den som försöker.

Glomerulonefritparadigmet

Sedan femtioalet har det ansetts att glomerulonefrit är resultatet av immunologiska processer i glomeruli. Själva namnet har blivit paradigms patent och experimentell glomerulonefrit anses vara identisk med förekomst av immunoglobulin och komplement i glomeruli även om ingen njurskada uppstår som kan motivera beteckningen sjukdom. Många patienter med cancer, hypertoni, levercirros, lungsjukdomar och infektionssjukdomar utan kliniska tecken på njursjukdom har fått tilläggsdiagnosen glomerulonefrit, då man funnit immunologiska avlagringar i glomeruli, i synnerhet av IgA. Som en konsekvens torde så kallad IgA-nefrit idag vara en av världens vanligaste icke-sjukdomar.

Hög exposition för lösningsmedel – en risk

Allvarligare anomalier har emellertid ackumulerats under åren. Nyligen publicerade Huber och medarbetare vid Dialyse Wieblingen, Heidelberg, en fall-kontrollstudie av lösningsmedels-exposition hos glomerulonefritpatienter

och kontrollpersoner matchade för kön, ålder och socialgrupp, 148 i varje grupp. I den förra gruppen, som omfattade de flesta undergrupper av glomerulonefrit, hade 55 procent arbetat med organiska lösningsmedel mot 22 procent i den senare. Det fanns dessutom dos-respons då den relativa risken för glomerulonefrit ökade stegvis till 10,8 (2,2–52) parallellt med antal exponerade år [1].

Den tyska fall-kontrollstudien är den nittonde i raden. Resultaten är samstämmiga: studier som inte funnit en ökad exposition omfattar endast patienter i ett tidigt stadium av sjukdomen, medan den högsta exposuresgraden (60–80 procent) rapporterats i de studier som uteslutande omfattar patienter med terminal njursvikt [2]. Uppföljningsstudier har även visat att endast personer som fortsätter exponera sig utvecklar terminal njursvikt [2].

Glomerulonefrit vanlig vid silikos

Glomerulonefritpatienter har exponerats för andra ämnen i högre grad än normalt, t ex bly, koppar, krom, tenn, svetsrök och silikater [3]. Gemensamt för dessa ämnen är att de är både njur- och immuntoxiska. Ett av de bäst studerade ämnena är silicium. Det finns idag minst 60 fallbeskrivningar av njursjukdom efter långvarigt gruvarbete eller sandblåstring. Det rör sig oftast om så kallad fokal-segmentell proliferativ och/eller extrakapillär glomerulonefrit kombinerad med systemsjukdom av typ Wegeners granulomatos eller SLE. Sambandet har även visats i andra studier, till exempel i en fall-kontrollstudie av patienter med Wegeners granulomatos, där 14 av 16 patienter hade exponerats för njurtoxiska kemikalier, i de flesta fallen silikat [4].

För att få en uppfattning om prevalensen av njurskada efter silikatexposition har Rosenman och medarbetare vid Medicinska kliniken, Michigan State University, nyligen gått igenom journalerna på alla rapporterade fall av silikos i Michigan mellan 1985 och 1995. De flesta patienter hade arbetat med sandblåstring under mer än 20 år. Forskarna fann att serumkreatinin hos en tredjedel av patienterna låg över 1,5 mg-procent,

Sammanfattat

- Fall-kontrollstudier visar att majoriteten av patienter med glomerulonefrit och nedsatt njurfunktion varit yrkesmässigt utsatt för njurtoxiska ämnen, oftast organiska lösningsmedel.
- Uppföljningsstudier visar att njursvikt huvudsakligen uppträder hos patienter som fortsätter exponera sig.
- Terminal njursvikt bör därför kunna förebyggas hos många patienter.

ett säkert tecken på nedsatt njurfunktion [5].

Bortförklaringar

Många anomalier har, som Kuhn förutsagt, behandlats av vetenskapssamhället med ignorering eller remodelering. Att glomerulonefrit är associerad med exposition för njurtoxiska ämnen får inte många rader i de nefrologiska läroböckerna och om det nämns är författarna måna om att understryka fenomenets sällsynthet, och vill ha det till att de kemiska ämnena inducerar autoimmunitet med därav följande immunologiska angrepp på glomeruli i överensstämmelse med gällande paradigm.

Fler anomalier

Att det ofta ses autoimmuna fenomen är korrekt, men att de immunologiska reaktionerna är primära och kausala strider mot andra observationer. Således saknar ca 20 procent av de exponerade immunologiska avlagringar och i flera av de experimentella modellerna där glomerulonefrit med njursvikt inducerats med nefrotoxiska ämnen uppträder avlagringarna först senare i förloppet [6], ett fenomen som även ses vid NSAID-nefropati [7].

Hos glomerulonefritpatienter korrelerar dessutom njurfunktion och det kliniska förloppet med de tubulointerstiti-

Författare

UFFE RAVNSKOV

docent, Magle Stora Kyrkogata 9, Lund.

E-post: uffe.ravnskov@swipnet.se

ella förändringarna i njuren, men inte med de glomerulära [6, 8], ett häpnadsväckande faktum om man anser att de glomerulära förändringarna är primära.

Slutligen bör det nämnas att experimentell glomerulonefrit med allvarlig njurskada är omöjlig att inducera med realistiska immunologiska metoder utan användning av Freund's adjuvans. Det ironiska är att denna substans, som sedan ett halvsekel använts i de flesta framgångsrika djurmodeller för att förstärka de immunologiska reaktionerna är nefrotoxisk, och en injektion av Freund's adjuvans kan ensam, utan samtidig immunisering, framkalla membranös glomerulonefrit med avlagring av komplement och antiglomerulära antikroppar i glomeruli [6, 8].

Kliniska konsekvenser

De flesta kliniska och experimentella studier pekar således på att avlagringarna av immunkomplex vid glomerulonefrit är sekundära till den njurtoxiska expositionen, vilket inte utesluter att immunologiska reaktioner deltar i de patogenetiska processerna. Ett snart paradigmskifte förefaller angeläget, inte minst av hänsyn till patienterna därför att många observationer tyder på att njurfunktionen kan bevaras om en eventuell exposition för njurtoxiska ämnen upphör [9].

Referenser

1. Huber W, Conrad C, Misol F, Brass H, Strauch M. Organische Lösemittel und chronische Glomerulonephritis. Nieren Hochdruckkrankh 2000; 29: 41-53.
2. Ravnskov U. Hydrocarbons may worsen renal function in glomerulonephritis: a meta-analysis of the case-control studies. Am J Ind Med 2000; 37: 599-606.
3. Nuyts GD, van Vliem E, Thys J, de Leersnijder D, d'Haese PC, Elseviers MM et al. New occupational risk factors for chronic renal failure. Lancet 1995; 346: 7-11.
4. Nuyts GD, van Vliem E, de Vos A, Daelemans RA, Rorive G, Elseviers MM et al. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1162-5.
5. Rosenman KD, Moore-Fuller M, Reilly MJ. Kidney disease and silicosis. Nephron 2000; 85: 14-9.
6. Ravnskov U. Non-systemic glomerulonephritis: Exposure to nephro- and immunotoxic chemicals is primary and predisposes to immunologic harassment. Med Hypotheses 1989; 30: 115-22.
7. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 203-10.
8. Ravnskov U. The subepithelial formation of immune complexes in membranous glomerulonephritis may be harmless and secondary to toxic or allergic factors. Scand J Immunol 1998; 48: 469-74.
9. Ravnskov U. Hydrocarbon exposure may cause glomerulonephritis and worsen renal function. Evidence based on Hill's criteria for causality. QJM 2000; 93(8): 551-6.

Ny syntetisk DNA-analog bättre som antisenseverktøy

Trots att antisense länge framstått som en lovande terapiform finns idag bara ett godkänt läkemedel som bygger på denna teknik. Orsakerna har främst varit tekniska problem. Medan vanligt DNA snabbt bryts ned i kroppen, har de DNA-analoger som hittills använts visat sig vara toxiska. Nu visar professor Claes Wahlestedt och medarbetare vid Karolinska institutet att en ny slags DNA-analog, s.k. locked nucleic acid (LNA), fungerar effektivt i antisenseförsök utan att ge några toxiska effekter in vivo.

Antisensetekniken bygger på att man blockerar tillverkningen av ett visst protein genom att binda upp mRNA intracellulärt. Enkelsträngat DNA introduceras i kroppen och polymeren ska vara komplementär med sense-mRNA. När antisense-DNA binder till mål-mRNA blockeras translationen där ribosomen omvandlar RNA till protein. Dessutom aktiveras enzymet RNase-H som bryter ned det RNA som bundit till DNA.

Den nya DNA-analogen är termiskt stabilare än vanligt DNA. På grund av de dubbla furanosringarna har LNA också en betydligt stelare struktur. LNA binder därför effektivt till RNA, efter-

som den komplementära sekvensen exponeras tydligt. I försöken användes blandade antisense-sekvenser av både LNA och DNA.

För att testa effektiviteten gjordes försök på råttor där antisense-sekvenser mot delta-opiatreceptorn injicerades. Efter att ha fått en opiatagonist dopplades råttornas svans i 52 °C vatten. Normalt bedövas råttornas smärtförmågor efter opiatbehandling, men nu blockerades uttrycket av opiatreceptorn effektivt och råttorna ryckte raskt upp sina svansar ur det varma vattnet. För att undersöka eventuella toxiska effekter av LNA studerades också råttornas kroppstemperatur och sedermera även vävnaden kring injektionsställena utan att avvikelser kunde hittas.

Claes Wahlestedt hoppas att antisense-LNA kan komma att nyttjas terapeutiskt i framtiden. Men på kort sikt kommer antisensetekniken främst att användas som forskningsredskap.

– Med antisensetekniken kan vi enkelt in vivo studera vad som sker exempelvis om en okänd receptor blockeras, säger han.

PNAS 2000; 97: 5633-8.

Nytt biomaterial befrämjar nervtillväxt

Ett biomaterial som kan fungera som ett underlag för växande nervceller har tagits fram av Todd C Holmes och medarbetare vid New York University i samarbete med Shugang Zhang vid Massachusetts Institute of Technology. I framtiden hoppas man att materialet ska kunna användas för transplantationer och vävnadsuppbyggnad.

Materialet består av syntetiska peptider som håller sig en och en i vanligt vatten. Men i närvaro av salt bildar peptiderna på några miljoners sekunder ett lager, som enligt Todd C Holmes liknar »genomskinligt sidan». Den exakta mekanismen för hur peptiderna polymeriserar i en saltlösning är ännu oklar. De enskilda peptiderna är veckade och formar så kallade beta-sheets. I en salthaltig vattenmiljö, där laddade joner förekommer, är det energimässigt mer fördelaktigt för peptiderna att haka i varandra. På liknande vis som många små legobitar kan sättas ihop till större sjuk.

På peptidlagret kan olika typer av celler växa. Både vanliga laboratoriecellstammar och celler från primärkultur. Nervceller som normalt sett är extremt kinkiga med vilken miljö de växer

i, frodas även de och visade sig också kunna skapa fungerande synaptiska kontakter med varandra. Djurförsök där polymeriserade peptider injicerats i muskelvävnad visade inga tecken på att orsaka inflammationer. I preliminära försök har man nu injicerat materialet i hjärnan på möss och inte heller där verkar det initiera ett inflammatoriskt svar.

De syntetiska peptiderna är helt riskfria att använda vad gäller överföring av patogener. Peptiderna är också biologiskt nedbrytbara till aminosyror inne i kroppen, vilket gör dem lämpliga att använda för transplantation. Holmes nämner exempelvis större sår där bitar av vävnad har förlorats. Peptiderna skulle där kunna användas som ett slags fyllnadsmaterial och ett stöd för återväxande celler.

Hittills har man bara använt en slags peptider som bildar ett homogent lager. I framtiden kan man tänka sig att modifiera dem och på så vis skapa ett material som ger en riktad cellväxt.

PNAS 97:12;6728-33.

Lotta Fredholm
fredholm@bahnhof.se