

Apoptos – kejsarens nya kläder?

Carl Persson och medarbetare (Läkartidningen 34/01, sidorna 3580-6) ondgör sig över den »molekylärbiologiska hegemonin« inom den medicinska forskningen och kastar därmed ut barnet med badvattnet. Man undrar om det har undgått dessa författare att det även finns läkare som ägnar sig åt studier av sjukdomar på molekylär nivå, och att de läkare/forskare som på detta vis söker dissekera sjukdomars patogenes inte nödvändigtvis visar en »avsaknad av respekt för hur lite vi faktiskt vet om sant viktiga sjukdomsprocesser«.

BENGT FADEEL

forskar-AT-läkare, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Bengt.Fadeel@imm.ki.se

II Persson och medarbetare sjunger den »klassiska« medicinska forskningens lov (»in vivo veritas«), men tycks därmed bortse från att även processer som sker in vivo i grund och botten är »molekylärbiologiska« till sin natur (och att de läkemedel som vi förskriver åt våra patienter alla har en verkningsmekanism som kan beskrivas på molekylär nivå).

En kritisk hållning till svepande slutsatser och löften om obegränsade terapeutiska framsteg baserade på experiment i provröret eller i isolerade celler är naturligtvis både berättigad och hälsosam, men att hävda att molekylärbiologiska studier av sjukdomsprocesser skulle vara ett resultat av »föga förståelse för in vivo-funktion« klingar åtminstone i mina öron ganska illa.

Det är riktigt att man inte kan reducera sjukdomar till molekyler och att inte ens musmodeller i alla avseenden kan efterlikna patofysiologin och histopatologin hos humana sjukdomar, men det förefaller likaledes oförståndigt att bortse från att alla sjukdomsprocesser har en molekylär grund och att in vitro-modeller faktiskt erbjuder en möjlighet att testa hypoteser som svårligen låter sig testas hos patienter.

Den eosinofila granulocyten öde

Persson och medarbetare tar som exempel på diskrepansen mellan in vitro-fynd och in vivo-förhållanden upp sin egen forskning kring inflammations-sjukdomar som astma och allergisk rinit och diskuterar särskilt den eosinofila granulocyten öde i den astmatiska luftvägen.

Mina egna kunskaper kring dessa processer är begränsade men jag reagerar ändå för deras resonemang kring

förekomsten av apoptos (programmerad celldöd) i luftvägarna. Det faktum att andra forskare hävdar att apoptotiska celler försvinner så snabbt genom fagocytos att de inte hinner iaktas in vivo, får Persson och medarbetare att dra slutsatsen att apoptotiska vävnadseosinofiler är »något lika fint som kejsarens nya kläder«.

Döende celler städas undan

Det olyckliga i detta resonemang är att man bortser från att den döende cellen faktiskt signalerar till omgivande celler att den skall städas undan och att detta utgör en väsentlig del av apoptosprocessen. Detta innebär i sin tur att apoptos, till skillnad från patologisk celldöd eller nekros, inte leder till vävnadsskada och inflammation i och med att skadliga ämnen inte hinner frisättas från cellen förrän den har blivit fagocyterad [1]. Följaktligen riskerar man vid elektronmikroskopiska studier av en vävnad att underskatta graden av apoptos, eftersom man bara ser en ögonblicksbild av en i grunden dynamisk process.

Frågan om för mycket eller för lite apoptos har någon patogenetisk betydelse vid astma kan säkerligen diskuteras, men det är knappast rimligt att ifrågasätta förekomsten av apoptos på det sätt som Persson och medarbetare gör.

Ett ruttet värderingssystem?

Jag håller med om att den patientbaserade medicinska forskningen inte premieras i samma utsträckning av tidskrifter med hög impact factor som den molekylärbiologiska forskningen. Huruvida detta avspeglar ett »ruttet« värderingssystem för medicinsk forskning skall jag dock låta vara osagt. Att a priori utgå från att molekylärbiologiska paradigmer hindrar banbrytande resultat från att komma patienter till godo ter sig emellertid olyckligt.

Referens

1. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. Nature 2000; 407:784-8.

Det förefaller likaledes oförståndigt att bortse från att alla sjukdomsprocesser har en molekylär grund och att in vitro-modeller faktiskt erbjuder en möjlighet att testa hypoteser som svårligen låter sig testas hos patienter.

Nästa sida: Carl Persson replikerar.

Replik:

Livsprocessernas komplexitet trollas bort i molekylärbiologins modeller

Bengt Fadeels kommentarer är välkomna. Till en del speglar de nämligen avsaknaden av debatt om balansen mellan olika forskningsstrategier, reduktionism och holism i medicinsk forskning. Vi ifrågasätter inte molekylärbiologin i sig, vilket Fadeel kanske inte förstått. Där-
emot ondgör vi oss över nuvarande obalans och speciellt över avarter som uppstått på grund av molekylärmedicinsk dominans (Läkartidningen 34/01, sidorna 3580-6). Det vore fint om vi kunde enas om detta.

För författarna:

CARL PERSSON

professor, klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset, Lund

carl.persson@klinfarm.lu.se

■ Tre citat ur Fadeels inlägg: »Alla processer som sker in vivo är i grund och botten molekylärbiologiska till sin natur«; »Alla läkemedel har en verkningsmekanism som kan beskrivas på molekylär nivå«; »Alla sjukdomsprocesser har en molekylär grund.«

Komplexiteten trollas bort

Fadeel tillsammans med politiker och många forskarkolleger har låtit sig övertygas av dessa teser som trollar bort komplexiteten hos livets processer och som gör oss blinda för molekylärbiologins tillkortakommanden (illustrativa exempel finns i vår artikel i Läkartidningen 34/01).

Vi ser alltså att molekylärbiologiskt stämplat forskningsstöd stimulerar till mycken okritisk forskning medan sökandet efter den sanning som gäller sjuka människor ofta hamnar på undantag. Särskilt olyckligt är det att banbrytande in vivo-observationer blivit mer eller mindre bannlysta samtidigt som forskningsstandarden kan vara hur låg som helst på »önskat« in vivo-»stöd« åt ett populärt molekylärbiologiskt paradig.

Visar hur lite vi vet

Läkemedelsområdet fortsätter trots detta att bjuda på många exempel där skarp-sinniga men »oväntade« observationer in vivo är den essentiella komponenten i terapins tillblivelse. Lägg därtill det faktum att vi ofta inte vet eller kan urskilja kliniskt viktiga mekanismer på molekylär och cellulär nivå hos ett stort antal av de etablerade läkemedlen.

Dessa förhållanden understryker molekylärbiologins begränsade möjligheter samt visar hur lite vi vet om de verkligt betydelsefulla sjukdomsmekanismerna i många fall. Ödmjukhet inför komplexa in vivo-processer är därmed ett rimligt förhållningssätt idag likaväl som för 30 år sedan.

Musmodeller och in vitro-modeller

Det borde stå klart för Fadeel att också vi använder mus- och in vitro-modeller samt molekylärbiologiska tekniker såväl in vitro som in vivo. Det är ju bl a på det viset vi kommit avarter inom medicinsk forskning på spåren.

Vad vi saknar är alltså kritisk forskning och ärlighet vad gäller likheter och skillnader mellan tex astma och musmodeller av astma (referens [15] i vår artikel i Läkartidningen 34/01). Vi menar också att in vitro-cellsystem får leva alltför ostörda av kritisk granskning och att in vitro-data/-koncept alltför mycket färgar vad som ses, alternativt får lov att ses i in vivo-studier.

Diskussionen om apoptos

Här tangerar vi Fadeels eget forskningsområde. Det gör debatten relativt specifik men bjuder ändå på flera generaliserbara aspekter. Först en påminnelse. Vår kritik gäller särskilt förekomst och roll av apoptos hos eosinofila granulocyter i luftvägsvävnad in vivo. Inte apoptos som generell mekanism, vilket Fadeel tycks hävda.

Visst är vår analys med hjälp av transmissionselektronmikroskopi (TEM) baserad på ögonblicksbilder av vävnadens celler. Men det reducerar inte behovet av TEM för identifikation av apoptotiska cellfenotyp – kom ihåg att apoptos är en

morfologiskt definierad celldöd.

Det minskar heller inte kraften i TEM-analysen när den dessutom används kvantitativt: för att bestämma hur stor del av en cellpopulation i en given vävnad som uppvisar olika stadier av apoptos; samt för att se huruvida apoptotiska celler även in vivo städas undan genom fagocytos.

Metoden har oförskyllt misskrediterats

Vi ogillar emellertid starkt (liksom Fadeel, hoppas vi) användandet av enstaka »typiska« TEM-bilder av tveksam vetenskaplig halt för att styrka en molekylärbiologisk uppfattning. Tyvärr har vi alltså sett TEM-bilder på egentligen normala celler vilka använts för att övertyga en icke-morfologiskt skolad läsekrets om förekomst av såväl apoptotiska eosinofiler som apoptotiska epitelceller i luftvägarna in vivo. Därmed har TEM



Vi ser alltså att molekylärbiologiskt stämplat forskningsstöd stimulerar till mycken okritisk forskning medan sökandet efter den sanning som gäller sjuka människor ofta hamnar på undantag.

oförskyllt misskrediterats som vetenskapligt redskap.

Efter noggrann TEM-analys av många tusentals enskilda eosinofiler vid särskilt viktiga tidpunkter i inflammations- och sjuk och läkemedelsbehandlad luftvägsvävnad ser vi det givetvis inte bara som »rimligt« utan även som en skyldighet att sprida informationen att apoptotiska eosinofiler inte förekommer. Med hjälp av ytterligare observationer blir denna information starkt konklusiv.

Vi ser nämligen tydligt apoptos av andra celltyper än eosinofiler samt att makrofager och andra städceller i luftvägsvävnaden endast undantagsvis tycks bry sig om att fagocytera de när-



Annons

Annons

liggande apoptotiska cellerna [1]. Det senare är inget att bli storligen förvånad över. Tänk t ex på att peritoneala makrofager, som ofta används in vitro, kan skilja sig avsevärt från makrofagerna i luftvägarna.

Framtvingad apoptos ger annan bild

Våra senaste fynd visar dessutom att när vi »tvingar« fram apoptos av bronkernas eosinofiler in vivo genom direkt stimulering av dödsreceptorn så får vi absolut inte den upplösning av inflammationen som molekylärbiologiska in vitro-studier förutsagt. Tvärtom, det som skulle vara en anti-inflammatorisk intervention (=stimulering av vävnadseosinofilers dödsreceptorer) visar sig in vivo ge en nästintill astmalik inflammation, dvs en långt allvarligare inflammation än vad som någonsin tidigare iakttagits i den allergiska musens luftvägar [1].

Ovetenskaplig hyllning

Vi hade kanske förväntat oss en annan bild in vivo, dvs mer i stil med den som basunerar ut i en molekylärbiologisk, in vitro-baserad översikt över anti-inflammatoriska apoptosmekanismer [2], som också Fadeel refererar till. Den artikeln är för övrigt skriven av samma person som nyligen undertecknade en editorial, i vilken en falskt positiv rapport avseende förekomst av apoptotiska eosinofiler i luftvägsvävnad in vivo blir hyllad på ett molekylärbiologiskt dogmatiskt, men ack så ovetenskapligt vis (se referenserna [7, 14] i Läkartidningen 34/01).

Forskningens värderingssystem

Vi är inte ensamma om att kritisera impact factor som grund för värdering av medicinsk vetenskap. Horrobin beskriver det som ruttet (referens [13] i LT 34/01) och Richard Smith, t ex, ger flera prov på det undermåliga i detta system [3]. I sin editorial i BMJ i september i år väljer Richard Smith för övrigt ett enda exempel på forskning av hög impact factor som, menar han, haft liten impact på vår hälsa: »Thus scientists would think of the original work on apoptosis as high quality, but 30 years after it was detected there has been no measureable impact on health« [3].

Referenser

1. Persson CGA, Erjefält JS, Uller L, Andersson M, Greiff L. Unbalanced research. Trends in Pharmacological Sciences 2001; 22:1538-41.
2. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. Nature 2000; 407:784-8.
3. Smith R. Measuring the social impact of research. Editorial. British Medical Journal 2001;323:528.

Tännsjö driver debatten om dödshjälp till orimliga slutsatser

Torbjörn Tännsjö beklagar sig i en replik (Läkartidningen 38/01, sidorna 4083-4) över mina »trevande försök till argumentation« i min recension (Läkartidningen 36/01, 3849-50) och över min »okunnighet och brist på ödmjukhet«. Jag låter mig dock inte nedslås, och förmodar att hans arrogans säger mer om honom själv än om min artikel.

JOHAN FROSTEGÅRD

författare, docent, överläkare, reumatologiska kliniken, och CMM, Karolinska sjukhuset, Stockholm

johan.frostedgard@ks.se

II Om man förespråkar en morallära enligt vilken det kan vara moraliskt riktigt att döda en människa för att komma över hennes organ och ge dem till andra behövande, får man nog finna sig i att det finns en risk att man blir raljerad med, speciellt om man har en maktposition i medicinsk-etiska frågor på Socialstyrelsen som Tännsjö.

Lära för en sann ideolog

Enligt denna morallära – som Tännsjö egendomligt nog kallar pragmatisk – finns det en metod som gör att man kan summera mängden lidande, vällust, lycka etc som blir en följd av en handling, och att totalsumman avgör om handlingen är riktig eller inte.

Det är en lära som passar en sann ideolog, och läkaretiken är nog ett oting för en sådan; läkaretiken innehåller element av de moralläror han relaterar, eftersom de alla tre, var och en för sig och drivna till sin spets, är omöjliga att använda i sjukvården. Om han vore lika hård i sin kritik av den egna extremutilitaristiska »pragmatiska« läran som han är mot läran om rätten till liv och läran om livets helgd, skulle det inte finnas något kvar av den.

Skrattet fastnar i halsen

Man kan kanske tycka det är lite märkvärdigt eller rentav kostligt när den gravallvarlige Tännsjö lejer ut frågor till Sifo där han undrar om svenskarna tycker det är rätt eller fel att äta upp varandra i vissa situationer. Men skattet fastnar i halsen. Det är inte lustigt att Tännsjö föreslår att man bör kunna döda vissa patienter genom förutsatt samtycke.

Jag noterar att han i sitt svar inte tar

upp min kritik av dessa hans mycket speciella åsikter, utan mest ägnar sig åt exegetik av dödande och dödshjälpsbegreppet. Att ge smärtlindring, även om denna kan riskera att något förkorta vissa patienters liv, och att ge palliativ men inte andra former av aktiv medicinsk behandling (här exemplifierat av Tännsjö med antibiotikabehandling) åt döende patienter kallas dödshjälp, i vissa fall även aktiv dödshjälp, vilket skulle vara vanligt förekommande enligt Tännsjö.

En rimlig tolkning av Tännsjö är att han menar att åtskillig palliativ vård i allmänhet är en form av dödshjälp; man gör ju inte allt för att förlänga döendes liv.

Palliativ vård är inte dödshjälp

Men detta är en mycket diskutabel användning av det laddade ordet dödshjälp. Att vi låter döende människor dö ifred med fullgod palliativ vård är inte dödshjälp, och Tännsjö's definitioner förefaller mest syfta till att bortförklara de väldiga skillnaderna mellan barmhärtighetsmord och palliativ vård.

Vad Tännsjö i själva verket diskuterar är hur vi kommunicerar med döende patienter och hur delaktiga de är i vår-

Jag föreslår därför att man slutar tala om dödshjälp eftersom detta begrepp efter Tännsjö's insatser blivit alldeles för brett och kan betyda nästan vad som helst.