



Johan Frostegård, professor i medicin, överläkare, Centrum för metabolism och endokrinologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge (johan.frostegard@kus.se)

Immunisering – framtidens bot mot ateroskleros?

|| Ateroskleros är en kronisk inflammatorisk process i kärlväggen som kännetecknas av aktiverade immunkompetenta celler såsom T-celler och makrofager, vilka producerar inflammatoriska cytokiner [1]. Två antigener som ofta diskuteras som möjliga orsaker till denna immunaktivering är oxiderat LDL (low density lipoproteins) [2] och »heat shock proteins« (HSP) [3], och det är också dessa som studerats när det gäller immunisering.

Det förtjänar att påpekas att de flesta av oss har åderförkalkning i varierande grad, ofta redan i unga år. Man kan på sätt och vis diskutera om ateroskleros verkligen ska kallas sjukdom. Det finns ju många 90-åringar som lever gott trots omfattande ateroskleros. Å andra sidan är ateroskleros dock knappast naturligt förekommande hos människan som art i sin ursprungsmiljö.

LDL, populärt kallat det onda kolesterolet, är i sig självt en riskfaktor, men det är först efter modifiering genom bl a oxidering (härskning!) som LDL verkligen tas upp i kärlväggen och kan orsaka ateroskleros [2]. HSP är evolutionärt konserverade proteiner som är snarlika hos bakterier, djur och människa, som skyddar celler mot stress och skada [3]. En märklig egenskap hos både HSP och oxiderat LDL är att de aktiverar det egna immunsystemet. En förklaring kan vara att detta immunsvaret har uppkommit som ett tidigt försvar mot infektioner. Dessa två faktorer är sinsemellan relaterade, eftersom oxiderat LDL kan inducera HSP [4].

Antikroppar mot oxiderat LDL kan skydda

På senare år har musmodeller för ateroskleros utvecklats, vilket lett till förbättrad förståelse av aterosklerosprocessen och hur den kan påverkas genom olika sorters intervention.

Sammanfattat

Senare tids forskning visar att immunisering mot hjärt-kärlsjukdom – antingen aktivt genom vaccination eller passivt via antikroppar mot faktorer centrala för uppkomsten av ateroskleros – kan vara en möjlighet med stor potential.

Forskningen visar också att denna utveckling inte är komplikationsfri, här finns risk för oväntade komplikationer.

Se även artikeln på sidan 1700 i detta nummer.

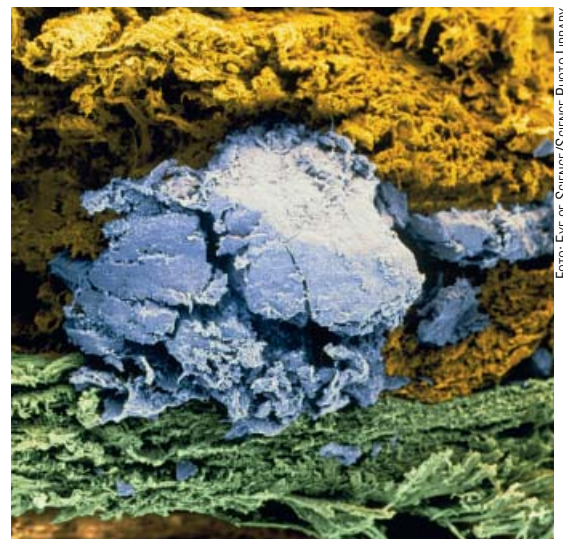


FOTO: EYE OF SCIENCE/SCIENCE PHOTO LIBRARY

Åderförkalkning kanske i framtiden kan förhindras med hjälp av vaccin. Paradoxalt nog tycks den värsta boken i aterosklerosdramats process, dvs det »onda« kolesterolet LDL i oxiderad form, också spela en huvudroll i uppbyggnaden av ett skydd mot hjärt-kärlsjukdom.

Intressant nog minskar aterosklerosgraden om man immuniserar med oxiderat LDL [5, 6]. När HSP används ökar däremot aterosklerosgraden [7]. Men om man använder nasal eller oral immunisering [8, 9], inte parenteral, minskar HSP aterosklerosgraden.

Ett problem med dessa djurmodeller är att de inte utvecklar hjärt-kärlsjukdom med hjärtinfarkt eller stroke orsakad av aterotrombos på samma vis som hos människa [10]. Även om immunisering påverkar aterosklerosgraden i musmodell är det inte säkert att detsamma gäller för aterotrombos hos människa. I själva verket är sambanden mellan ateroskleros och trombos i sena stadier komplexa. Det är till och med möjligt att samma faktor – t ex apoptos – å ena sidan minskar aterosklerosgraden, å andra sidan ökar risken för plackruptur om cellinnehållet och stabiliteten i placken påverkas genom celledöd. Samma faktor kan dessutom spela olika roll beroende på sjukdomsstadium.

Halten av åtminstone vissa antikroppar mot oxiderat LDL hos människa förefaller vara låg vid tidig hjärt-kärlsjukdom men hög i senare skeden [11, 12], vilket skulle kunna stämma med att vissa av dessa har en skyddande roll. Å andra sidan korsreagerar antikroppar mot oxiderat LDL med kardioproteinantikroppar (aCL), vilka är starkt trombogena vid autoimmuna sjukdomar som systemisk lupus erythematosus (SLE),

men även mera generellt [13]. Om antigener relaterade till oxiderat LDL används vid immunisering hos människa måste man alltså försäkra sig om att man inte även får induktion av kardiolipinantikroppar eller andra trombogena antikroppar. När det gäller Alzheimers sjukdom, där man alltmer diskuterat inflammatoriska faktorer på senare år, har immunisering efter lovande försök i musmodell lett till encefalit som en komplikation hos människa, även om själva sjukdomsprocessen förefaller ha påverkats i positiv riktning [14].

Passiv immunisering lovande

Immunisering mot pneumokocker minskar ateroskerosgraden i musmodell samtidigt som antikropps nivåerna mot oxiderat LDL (framför allt av IgM-typ) stiger, vilket beror på en korsreaktivitet mellan bakterien och oxiderat LDL, som har som gemensamt antigen fosforylkolin (en komponent i många fosfolipider) som C-reaktivt protein (CRP) binder till [15]. Det vore alltså intressant att studera hur vaccination mot pneumokocker påverkar ateroskeros och hjärt-kärlsjuklighet hos människa.

En alternativ terapeutisk möjlighet som förefaller lovande är passiv immunisering, med antikroppar mot HSP, alternativt peptider eller fosfolipider i oxiderat LDL. En liknande strategi, med antikroppar mot ett inflammatoriskt cytokin, tumörnekrosfaktor (TNF), har varit mycket framgångsrik vid reumatoid artrit, och det är tänkbart att vissa anticytokinantikroppar kan fungera även vid aterotrombos.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren är delägare i ett forskningsföretag verksamt inom diagnostik, med syftet att studera och vidareutveckla immunologiska markörer för ateroskeros och hjärt-kärlsjukdom.

Referenser

1. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33-43.
4. Frostegard J, Kjellman B, Gidlund M, Andersson B, Jindal S, Kiessling R. Induction of heat shock protein in monocytic cells by oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1996;121:93-103.
5. Palinski W, Miller E, Witztum JL. Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:821-5.
10. Cullen P, Baetta R, Bellosta S, Bernini F, Chinetti G, Cignarella A, et al. Rupture of the atherosclerotic plaque: does a good animal model exist? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:535-42.
15. Binder CJ, Horkko S, Dewan A, Chang MK, Kieu EP, Goodyear CS, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med* 2003;9:736-43.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.