

# Crafoordpriset 2009

Årets Crafoordpris tilldelas tre forskare som har identifierat två nyckelspelare i immunförsvaret: signalsubstanserna interleukin-1 (IL-1) och interleukin-6 (IL-6). De är nödvändiga i skyddet mot inkräktande virus och bakterier. Men för höga halter gör att immuncellerna löper amok och attackerar kroppens egna leder. Nya läkemedel som slår ut verkan av IL-1 och IL-6 kan ibland effektivt bromsa inflammationen.

## Upptäckterna lade grund för effektiva läkemedel

För bara ett tiotal år sedan var ledgångsreumatism, den vanligaste formen av polyartrit (se faktaruta på sidan 6), en sjukdom som inte gick att stoppa. På många drabbade bröts kroppens leder sakna ner och de riskerade att bli svårt handikappade eller, i värsta fall, hamna i rullstol. Det fanns bromsande behandlingar, men få undkom det smärtsamma förloppet.

För många av världens tiotals miljoner ledgångsreumatiker är situationen nu annorlunda. Med hjälp av nya läkemedel, så kallade TNF-alfa-hämmare, har tidigare sängliggande personer kunnat gå tillbaka till arbetet. Smärtan i lederna har minskat eller försvunnit helt, och många personer känner att de har fått livet tillbaka. Utvecklandet av anti-TNF-alfa-läkemedel mot ledgångsreumatism belönades därför med Crafoordpriset år 2000.

Men alla ledgångsreumatiker blir inte hjälpta. För ungefär en tredjedel är scenariot nästan detsamma som för tio år sedan. De blir av någon anledning inte hjälpta av TNF-alfa-hämmarna. Samma sak gäller för personer som drabbats av många andra former av polyartrit.

Nya medicinska behandlingar, baserade på de grundläggande upptäckter som lett till årets Crafoordpris, inger däremot hopp om att dessa grupper också ska få uppleva bättring.

**CHARLES DINARELLO** isolerade IL-1 år 1977, och **TADAMITSU KISHIMOTO** isolerade tillsammans med **TOSHIO HIRANO** IL-6 år 1985. Båda dessa proteiner stimulerar immunförsvarets celler och finns i höga halter i lederna hos många personer med polyartrit. Läkemedel som minskar effekten av IL-1 finns redan och ett läkemedel mot IL-6 är godkänt i Japan. Det kommer sannolikt snart även att godkännas i Europa och USA.

## Dödlig febersubstans blev nyckelspelare i immunförsvaret

När Charles Dinarello och Tadamitsu Kishimoto under 1970-talet började studera immunförsvaret var kunskaperna kring den arsenal av vita blodceller som skyddar kroppen mot virus, bakterier och andra inkräktande mikrober ganska goda. Men forskarna visste mindre om de ämnen som cellerna utsöndrar för att kommunicera med varandra, så att försvaret blir samspelt. Idag kallar vi dessa ämnen för cytokiner, men på den tiden var de okända "faktorer".

Charles Dinarello intresserade sig för en faktor som forskarna kallade för endogent pyrogen och som gav feber. Det var otroligt kraftfullt, visste forskarna. Det krävdes bara en liten mängd för att en kanin skulle få feber och i högre doser var det dödligt.

År 1977 lyckades Charles Dinarello isolera detta pyrogen; han utsatte en viss form av vita blodkroppar, monocytter, för döda bakterier. Det ledde till att monocytterna utsöndrade

pyrogen i den omgivande näringslösningen. Från denna vätska lyckades Charles Dinarello få fram pyrogenet i sin rena form, utan andra förorenande substanser.

Det här lade grunden för en rad försök där Charles Dinarello upptäckte att endogent pyrogen, som senare kom att kallas IL-1, hade studerats av många olika forskare från vitt skilda forskningsfält. Alla hade sitt namn på ämnet som speglade vad IL-1 gjorde i just deras försök. Men det var en och samma substans.

Dinarellos resultat möttes dock med skepsis från forskarkollegorna. Kunde verkligen ett och samma ämne fylla så många olika funktioner i kroppen? Var pyrogenet som Dinarello använde verkligen rent från andra ämnen? Om det fanns föroreningar från monocytin med i försöken kunde det förklara alla olika effekter.

Inte förrän under mitten av åttiotalet kunde Dinarello bevisa sina teorier. Då kom den moderna molekylärbiologin till hans undsättning.

### **Rena försök gav klara besked**

Den moderna molekylärbiologin innebar att forskarna lärde sig hur de ska isolera och flytta gener mellan olika organismer; de började ”klona” proteiner. De flesta gener är en ritning för hur ett protein ska se ut. Koden i generna är universell: bakterier, växter och människor har alla samma kod. Forskarna började dra nytta av detta. De isolerade generna för mänskliga proteiner, satte in dem i bakterier och förvandlade bakterierna till ”proteinfabriker”. Det innebar att forskarna plötsligt kunde få fram stora mängder av ett protein som tidigare till exempel bara hade funnits i små mängder i blodet. Det lade grunden för en helt ny typ av försök.

Dinarello isolerade genen för IL-1 under 1984. Han satte in genen i bakterier och lät dessa tillverka IL-1 istället för monocytin. På så sätt kunde han vara säker på att det inte var förorenande substanser från monocytin som gav effekterna som han såg. Däremot upptäckte forskarna att det fanns två olika slags IL-1, dessa kallade de IL-1 $\alpha$  och IL-1 $\beta$ .

När forskarna injicerade dessa IL-1-proteiner i människor och i djur blev effekten omedelbar och kraftig. Försökspersonerna fick feber, frossa, ont i lederna och ont i huvudet. Dessutom aktiverades olika delar av immunförsvaret. Om IL-1 injicerades direkt i lederna fick personerna samma symptom som patienter med polyartrit har. (Alla symptom försvann dock efterhand.)

### **Rivalen till IL-1 blev ett läkemedel**

Samma år som genen för IL-1 isolerades, 1984, hittade forskare en släkting till IL-1. Det visade sig vara en rival som motverkar funktionen av IL-1 i kroppen. Släktingen kallas idag IL-1 receptor antagonist (IL-1ra). I kroppen tävlar den med IL-1 om att koppla till speciella receptorer som sitter på ytan av celler som reagerar på IL-1.

När IL-1 till exempel fastnar på receptorer på hjärnceller som styr temperaturregleringen i kroppen, skickas en signal som gör att kroppstemperaturen går upp. När IL-1ra fastnar på samma receptor händer däremot ingenting. IL-1ra blockerar bara receptorn så att IL-1 inte kan fastna.

I djurförsök där forskare har slagit ut IL-1ra genen, har möss utvecklat en sjukdom som liknar ledgångsreumatism. När mössen inte kunde tillverka IL-1 fick IL-1 fritt spelrum. IL-1 stimulerar till exempel produktionen av ämnen, bland annat kväveoxid, som bryter ner lederna. Dessutom hämmar IL-1 produktionen av kollagen – ett protein som ger stadga och elasticitet åt ben och brosk – vilket hindrar en naturlig reparation.

Försöken ovan bidrog till att forskarna insåg att IL-1ra skulle kunna fungera som ett läkemedel mot olika reumatiska och autoimmuna sjukdomar där halten av IL-1 i kroppen är alldeles för hög. Genom att injicera IL-1ra, tänkte forskarna, kan man slå ut effekten av IL-1.

Idag, 25 år efter upptäckten, är IL-1ra registrerat som läkemedel mot ledgångsreumatism. Dessutom finns preliminära försök som tyder på att IL-1ra kan dämpa inflammationen vid gikt och läkemedlet har nyligen visats vara effektivt mot vissa former av febersjukdomar, till exempel Stills sjukdom hos vuxna. Läkemedlet verkar också hjälpa en del barn som lider av juvenil kronisk artrit.

Som alternativ till IL-1ra finns på försöksstadiet idag också en antikropp som kopplar till IL-1 och slår ut effekten av IL-1. Den nya antikroppen har nyligen prövats på människa och verkar speciellt effektiv vid polyartrit hos barn.

### **Immunförsvarets gåtor fascinerade Kishimoto**

Tadamitsu Kishimotos livslånga intresse för immunförsvaret började gro redan under mitten av 1960-talet. Han var då medicinstudent på femte året vid Osakauniversitetet i Japan och fann föreläsningarna om immunologiska sjukdomar oerhört fascinerande. Den undervisande professorn, Yuichi Yamamura, pratade till exempel om SLE, en reumatisk sjukdom där kroppen av outgrundliga anledningar börjar producera antikroppar mot sin egen arvs massa. Det ger en mängd olika symptom som trötthet, feber, ont i lederna, vikt-nedgång, hudutslag, håravfall, sår i munnen och känslighet mot sol. Varför blir det så? Hur kan det få så många olika effekter? Dessa och liknande frågor fångade Kishimotos intresse och han anslöt sig snart till Yamamuras forskargrupp.

Efter att ha disputerat på strukturen hos en speciell antikropp begav sig Kishimoto 1970 till USA. Där bytte han inriktning på sin forskning och börjar undersöka de ”faktorer” som så kallade T-hjälparceller utsöndrar. T-hjälparceller fungerar som en slags koordinerande generaler i immunförsvaret. De skickar ut olika ämnen som signalerar till andra celler i immunförsvaret hur de ska agera.

Kishimoto visade att ett av dessa ämnen aktiverar celler som producerar antikroppar, så kallade B-celler. På ytan av B-cellerna sitter antikroppar som är specialdesignade för att känna igen och koppla till främmande virus, bakterier eller andra mikrober som invaderar kroppen. Systemet är väldigt snillrikt designat – varje B-cell gör sin typ av antikropp och eftersom alla antikroppar skiljer sig lite från varandra kan kroppens B-celler spåra miljontals okända ämnen. Allt för att hindra inkräktare från att obemärkt ta sig in.

Kishimoto upptäckte att det krävs två olika signaler för att aktivera B-celler. Ett främmande ämne, till exempel en bakterie, måste fångas upp av antikroppar på B-cellens yta,

och samtidigt behöver B-cellen stimuleras med ett ämne från T-hjälparceller. Detta tillsammans leder till att B-cellerna mognar och börjar tillverka en stor mängd antikroppar. Dessa frigörs från cellen så att de kan cirkulera i blodet och haka fast på ytan av de främmande mikroberna. Antikropparna fungerar som en flagga till andra delar av immunförsvaret, till exempel makrofager och neutrofiler som har till uppgift att oskadliggöra främmande ämnen. Antikroppen signalerar att här är något som ska förstöras (se grafik på sidan 5).

Den dubbla signalen, som Kishimoto avslöjade, är till för att exakt rätt B-celler ska aktiveras. När immunförsvaret väl drar igång är det väldigt kraftfullt, därför måste regleringen vara rigorös.

### Villervalla av faktorer

Vid den här tiden – mot slutet av 1970-talet och början av 1980-talet – hade forskare hittat en rad olika faktorer som på olika sätt aktiverade eller lugnade ner immunförsvaret. Det förekom ett sammelsurium av namn på dessa faktorer. Kishimoto skriver i en översiktsartikel ”Det var uppenbart att det fanns fler namn än faktorer att namnge”. Det var först när forskarna, med den nya molekylärbiologins hjälp, började klona de olika faktorerna (se ovan) som de kunde bringa ordning i oredan.

Kishimoto, som nu hade återvänt till Osaka, var utbildad läkare men kunde däremot inte så mycket om molekylärbiologi. Plötsligt såg han sig omsprungna av sina kollegor, som isolerade en mängd olika gener för olika faktorer i immunförsvaret. Kishimoto började känna sig stressad. Han ville hinna först med att klona den faktor han studerade; den faktor som senare skulle få namnet IL-6.

Här kommer årets tredje Crafoordpristagare in i bilden: Toshio Hirano. Han hade molekylärbiologisk bakgrund, verkade också i Japan och hade sedan 1981 studerat IL-6. När han flyttade till Kishimotos laboratorium kunde de 1986 klona IL-6 och få fram proteinet i ren form. Precis som Charles Dinarello hade gjort med IL-1, avslöjade nu Kishimoto och Hirano att många forskare hade studerat IL-6 under andra namn och att faktorn hade många olika funktioner i kroppen.

### Ledtrådar från en godartad tumör

Under samma period som Kishimoto och Hirano försökte hitta genen för IL-6, upptäckte de att en godartad hjärttumör, myxom, tillverkade stora mängder IL-6. Patienter med myxom får symptom som liknar de vid reumatiska sjukdomar, till exempel feber och ont i lederna. Men så fort tumören är bortopererad försvinner symptomen.

Upptäckten gjorde att Kishimoto och Hirano började misstänka att IL-6 var inblandad i autoimmuna sjukdomar; sjukdomar där immunförsvaret slår fel och vänds mot den egna kroppen. År 1988 hittade Kishimoto och Hirano också mycket riktigt en överproduktion av IL-6 i lederna hos patienter med ledgångsreumatism. Året därpå rapporterade Kishimoto och Hirano också att patienter med Castlemans sjukdom, en sjukdom som ger förstörade lymfkörtlar och ett överaktivt immunförsvaret, tillverkade abnormt mycket IL-6.



**Monocyter** är vita blodkroppar som mognar till makrofager. De lockas till inflammationen av cytokiner som IL-1 och TNF- $\alpha$ .



**Makrofager** är en av de viktigaste motorerna bakom inflammationen. De släpper ut mycket IL-1, IL-6 och TNF- $\alpha$  som aktiverar andra vita blodkroppar. Makrofagerna städar också upp i inflammationsområdet – de äter upp främmande bakterier och döda celler.



**T-hjälparceller** är en slags koordinerande generaler i immunförsvaret. De släpper ut en rad cytokiner som aktiverar andra immunceller.



**B-celler** producerar antikroppar. Vid ledgångsreumatism gör de så kallade autoantikroppar som felaktigt känner igen den egna kroppen istället för inkräktande mikrober.



**Neutrofiler** är kortlivade vita blodkroppar som äter upp allt som kommer i deras väg, exempelvis rester från döda celler eller bakterier. Släpper också ut syreradikaler och andra nedbrytande ämnen.

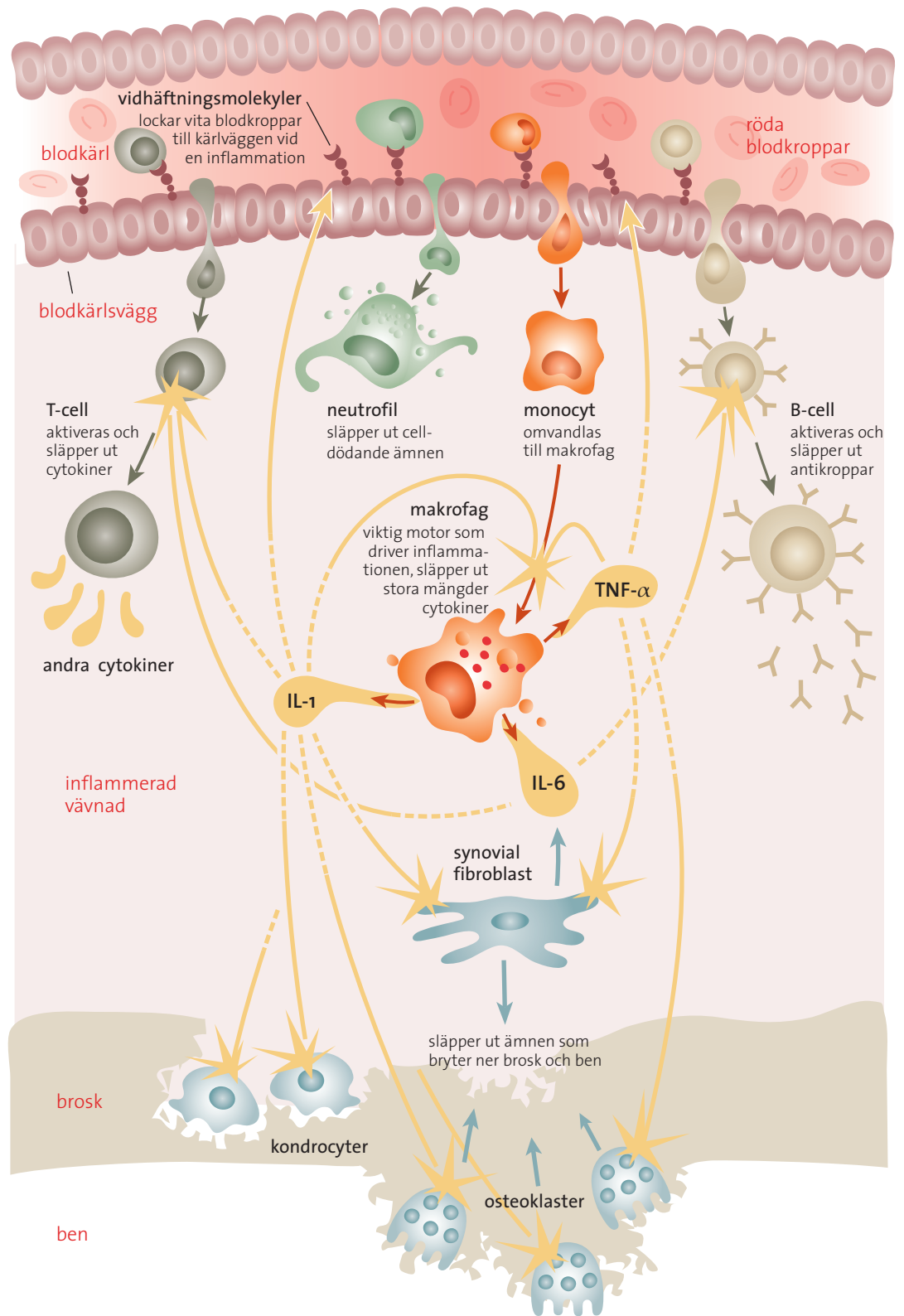


IL-1 och TNF- $\alpha$  lockar vita blodkroppar från blodkärlen till den inflammerade vävnaden och aktiverar en rad celler. IL-1 ger också feber.

IL-6 håller igång inflammationen genom att aktivera flera olika immunceller. IL-6 bidrar också till feber. I levern drar IL-6 igång produktionen av så kallade akutfasproteiner, som bland annat förstärker inflammationen.

## Ledgångsreumatism

En förenklad bild över rollen av IL-1, IL-6 och TNF vid en pågående ledinflammation



**Synoviala fibroblaster** är en typ av bindvävs-celler som blir aggressiva vid ledgångsreumatism. Den släpper bland annat ut IL-6 och ämnen som bryter ner brosk och ben.



**Kondrocyter** är celler som normalt bygger upp brosk. IL-1 och TNF- $\alpha$  dödar kondrocyter, eller påverkar dem så att de istället byter ner brosk.



**Osteoklaster** är celler som bryter ner benvävnad.

## Nya målinriktade läkemedel

Från dessa upptäckter drog Kishimoto och Hirano slutsatsen att en blockad av IL-6 skulle kunna motverka ledgångsreumatism och Castlemans sjukdom. De utvecklade en antikropp som binder till receptorn för IL-6 på ytan av olika celler. Precis som IL-1ra, binder antikroppen till receptorn utan att skicka iväg den signal som IL-6 skulle ha triggat igång.

De första studierna med den nya antikroppen gjordes på patienter med Castlemans sjukdom. Sju patienter, 33–59 år gamla, behandlades. Som i ett trollslag försvann febern och tröttheten och efter tre månaders behandling var patienternas blodvärden väsentligt bättre. Vissa patienter hade innan studien också haft problem med njurarna, men behandlingen förbättrade även njurfunktionen.

Läkemedlet är idag godkänt i Japan mot Castlemans sjukdom och mot ledgångsreumatism, och är också nära ett godkännande i såväl Europa som USA. Nyligen visade en stor studie med närmare 1 200 ledgångsreumatiker på en väldigt god effekt när läkemedlet ges tillsammans med cellgiftet metotrexat. Efter ett år hade nästan hälften av alla patienter blivit symptomfria. Många av dessa är patienter som inte har blivit hjälpta av TNF-alfa-hämmare. Läkemedlet verkar också vara effektivt mot av vissa typer av svårt artrit hos barn.

## Fakta om polyartrit

- *Polyartrit* är ett samlingsnamn för reumatiska sjukdomar där flera av kroppens leder är inflammerade.
- Den vanligaste formen av polyartrit är *ledgångsreumatism*. Totalt miljoner lider av ledgångsreumatism. Immunförsvaret identifierar kroppens egna leder som något främmande och bryter ner dem.
- *Gikt* är en form polyartrit där urinsyra fallit ut som kristaller i lederna. Immunförsvaret reagerar på kristallerna och det leder till en inflammation.
- Personer som har *psoriasis* i huden kan också få inflammerade leder. Då kallas det *psoriasis artrit*. Ibland drabbas också ryggens leder.
- *Bechterews sjukdom* (också kallad *spondartrit*) ger också inflammerade ryggleder. Denna sjukdom drabbar oftast män och de första symptomen brukar komma innan personen har fyllt 40 år.
- *Reaktiv artrit* uppkommer ibland efter tarm- eller urinvägsinfektioner. Sjukdomen kan orsakas av fragment från bakterier som hamnat i lederna.
- Personer som lider av den reumatiska sjukdomen *SLE (Systemisk lupus erythematosus)* kan också få polyartrit.
- *Stills sjukdom*, som framför allt är en febersjukdom, leder ibland till polyartrit.
- *Juvenil artrit* (eller barnreumatism) är samlingsnamn på flera olika typer av polyartrit som drabbar barn och ungdomar.

---

## LÄNKAR OCH LÄSTIPS

### Översiktsartiklar

“*The interleukin-1 family: 10 years of discovery*” (1994) Charles A. Dinarello, *The FASEB Journal*, Vol. 8, 1314–1325. (Tillgänglig som PDF: <http://www.fasebj.org/cgi/reprint/8/15/1314>)

“*Interleukin-6: From Basic Science to Medicine—40 Years in Immunology*” (2005) Tadimitsu Kishimoto, *Annu. Rev. Immunol.* 2005. 23:1–21. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806

*"Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine"* (2006) Tadamitsu Kishimoto, *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8(Suppl. 2):S2. doi:10.1186/ar1916  
(Tillgänglig som PDF: <http://arthritis-research.com/content/pdf/ar1916.pdf>. I denna artikel finns många viktiga referenser.)

### **Vetenskapliga artiklar**

Kloningen av IL-1 :

*"Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA"* (1984) P.E. Auron med flera (bland annat C.A. Dinarello), *PNAS* December 1, 1984 vol. 81 no. 24 7907–7911.

Kloningen av IL-6:

*"Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin"* (1986) Toshio Hirano med flera, *Nature* 324, 73–76 (06 November 1986). doi:10.1038/324073a0

---

### **PRISTAGARE**

#### **CHARLES DINARELLO**

University of Colorado Denver School of Medicine  
Division of Infectious Diseases  
4200 E. 9th Avenue  
Campus Box B168  
Denver, CO 80262, Colorado  
USA

[www.uchsc.edu/id/faculty/dinarelo.htm](http://www.uchsc.edu/id/faculty/dinarelo.htm)

Amerikansk medborgare. Född 1943 (65 år) i Boston, MA, USA. M.D. 1969 vid Boston University, MA, USA. Sedan 1996 professor i medicin, University of Colorado School of Medicine, Denver, USA.

#### **TADAMITSU KISHIMOTO**

Department of Molecular Oncology (C7)  
Graduate School of Medicine  
Osaka University  
2-2 Yamada-oka Suita  
Osaka 565-0871  
Japan

[www.fbs.osaka-u.ac.jp/eng/labo/32a.html](http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/eng/labo/32a.html)

Japansk medborgare. Född 1939 (69 år) i Tondabayashi, Osaka, Japan. M.D. 1964 och F.D. 1969, båda vid Osaka University Medical School, Japan. Sedan 2003 professor och ordförande vid Department of Medicine III, Osaka University Medical School, Osaka, Japan.

#### **TOSHIO HIRANO**

Laboratory of Immune Regulation  
Graduate School of Frontier Biosciences  
Osaka University  
1-3 Yamada oka Suita  
Osaka, 565-0871  
Japan

[www.fbs.osaka-u.ac.jp/eng/labo/15a.html](http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/eng/labo/15a.html)

Japansk medborgare. Född 1947 (61 år) i Osaka, Japan. M.D. 1972 och F.D. 1979, båda vid Osaka University, Japan. Sedan 2008 professor och dekanus vid Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan.