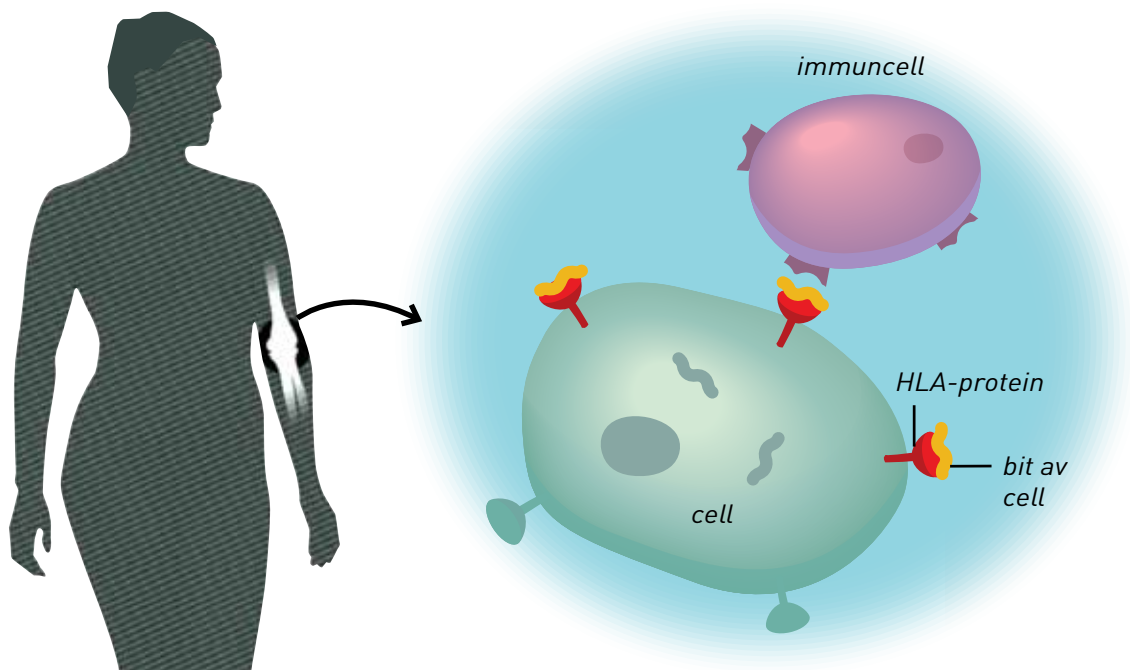


Ett avslöjande detektivarbete kring ledgångsreumatism

Det rådde länge stor förvirring kring en viss del av genetiken bakom ledgångsreumatism. Olika gener spelade olika stor roll för olika personer. När Robert J. Winchester och Peter K. Gregersen lyckades förstå varför, fick de en första viktig ledtråd till hur sjukdomen kan utvecklas. Lars Klareskog har sedan byggt vidare på denna kunskap. Han har utvecklat en hypotes för hur den vanligaste formen av ledgångsreumatism kan uppstå som en kombination av arv och miljö. Enligt denna hypotes börjar sjukdomen med förändringar i en helt annan del av kroppen – i lungorna.

Tiotal miljoner människor världen över lider av ledgångsreumatism. Kroppens immunförsvar går till attack mot lederna, som svullnar upp, börjar ömma och blir stela. Efterhand förstör inflammationen ledernas brosk och ben; de blir deformerade och personen kan få svårt att röra sig. I regel plågas ledgångsreumatiker av en kronisk smärta.

Idag är många patienter med ledgångsreumatism nästan symptomfria tack vare effektivare behandlingar. Men inte alla svarar på terapin. I takt med att kunskaperna kring ledgångsreumatism har ökat, har forskare insett att sjukdomen kan ha olika grundorsaker. För att kunna utveckla behandlingar som hjälper alla patienter, och kanske till och med förebygger sjukdomen, krävs mer detaljerade kunskaper. 2013 års Crafoordpristagare, Robert Winchester, Peter Gregersen och Lars Klareskog, har genom ett strukturerat detektivarbete kartlagt den vanligaste formen av ledgångsreumatism. Winchester och Gregersen benade först ut en del av den krångliga genetiken bakom sjukdomen. Klareskog har sedan byggt vidare på bland annat Winchester och Gregersens upptäckter och detta har lett fram till en detaljerad modell för hur det kommer sig att immunförsvaret går till attack mot de egna lederna. Det handlar om ett intrikat samspel mellan arv och miljö. Låt oss börja nysta i den tråd som leder fram till 2013 års Crafoordpris. Historien börjar under mitten av 1900-talet, när försöken att transplantera organ mellan olika människor intensifierades.



Figur 1. Varje cell har så kallade HLA-proteiner på ytan. Dessa proteiner håller upp delar av cellen mot immunceller. Är det delar av en frisk cell, passerar immuncellen förbi. Är det delar av en sjuk cell, larmar immuncellen resten av immunförsvaret som går till attack.

En mänsklig igenkänningsfaktor

Första gången en njurtransplantation lyckades var under mitten av 1950-talet. En enäggstvilling fick en njure från den andra tvillingen. Men när läkare försökte transplantera organ mellan två genetiskt olika personer, fungerade det dåligt. Immunsystemet stötte bort transplantatet; det reagerade på en annan människas organ på samma vis som det reagerar på sjukdomsalstrande bakterier eller virus. Läkarnas nyfikenhet väcktes: varför?

De upptäckte att varje mänsklig cell på sin yta har ett protein som kom att kallas *human leukocyte antigen (HLA)*. Dessa proteiner, vet vi idag, kan liknas vid händer som sticker ut från cellen. I ”HLA-händerna” sitter hela tiden olika delar av cellens innehåll. Immunceller – som ständigt patrullerar i kroppen – läser av vad HLA håller i. Under sin mognad har immuncellerna lärt sig känna igen och tolerera allting som är kroppseget. Därför kan de skilja på vad som är friskt och sjukt. Om en cell har invaderats av exempelvis ett virus, kommer HLA-händerna att hålla ut virusdelar. Immuncellerna känner då omedelbart igen detta som något kroppsfrämmande och inleder en attack mot den sjuka cellen (figur 1).

När forskare undersökte varför transplantationer hela tiden misslyckades, fann de att HLA-händerna ser olika ut hos olika människor. Det finns en uppsjö olika HLA-varianter. Alla personer har en kombination av HLA-varianter från sin mor och en kombination från sin far. Under sin mognad lär sig immunförsvaret känna igen den egna kroppens specifika kombination. När ett organ från en annan människa sätts in i kroppen, skiljer sig HLA-proteinerna nästan alltid från de kroppsegna. Därför reagerar immunförsvaret och stöter bort organet.

Vad har då allt detta med ledgångsreumatism att göra?

Skillnader mellan olika folkgrupper är en gåta

Risken att utveckla ledgångsreumatism är delvis ärftlig. Vissa släkter drabbas hårdare än andra. När forskare letade efter den genetiska orsaken, insåg de på 1960-talet att skillnader i HLA spelar roll. De upptäckte då att vissa HLA-varianter ökar risken för sjukdomen, andra skyddar. Men olika varianter spelar olika stor roll för olika folkgrupper. En HLA-typ som kallas DR 4 ger en riskökning hos till exempel japaner och amerikaner med europeiskt eller latinamerikanskt ursprung. Men för bland annat afroamerikaner och israeler med judiskt ursprung, har HLA DR4 ingen sådan effekt. Däremot ser man en riskökning i dessa befolkningar hos bärare av en annan HLA-variant, HLA DR1.

Skillnaderna var en gåta för forskarna. Varför var olika gener inblandade och varför hade de bara effekt ibland? En del forskare menade att detta var ett villospår. De trodde att den genetiska orsaken var en helt annan och att HLA-generna bara råkade nedärvas tillsammans med dessa, ännu okända, gener.

Det är i denna något förvirrade situation som Robert Winchester börjar studera kopplingen mellan olika HLA-typer och ledgångsreumatism. Mot slutet 1970-talet deltog han i en vetenskaplig studie som tydde på att det fanns en likhet mellan olika riskvarianter av HLA. När han bildade sin egen forskargrupp, med bland annat Peter Gregersen som ung stipendiat, fortsatte han att utforska HLA-proteinernas värld, bland annat med hjälp av speciella antikroppar. I sin naturliga miljö, i kroppen, är antikroppar en del av immunförsvaret. De fastnar på främmande virus och bakterier och ger en signal om att dessa inkräktare bör förgöras. Men forskare använder också specialutformade antikroppar som ett slags molekylära metspön i sin forskning. De utvecklar antikroppar som fastnar på en speciell struktur i kroppen. Om antikroppen får napp, vet forskarna att denna speciella struktur finns i deras prov (för att kunna spåra antikroppen har de sett till att den exempelvis självlyser eller är radioaktiv).

Peter Gregersen och Robert Winchester använde bland annat en antikropp som kände igen en specifik del av HLA DR 4. De metade med denna antikropp i prover från patienter med ledgångsreumatism. Förvånande nog upptäckte de att antikroppen gav napp även hos patienter som bevisligen inte hade några HLA av typen DR4.

Många av dessa patienter hade HLA DR1 av den typ som ökar risken för ledgångsreumatism. Slutsatsen blev att denna HLA DR1 på något vis måste likna HLA DR4. Antikroppen kände ju igen båda.

Detta var en viktig ledtråd. Men vad det var som antikroppen fastnade på och hur allt detta egentligen hänger ihop – på molekylnivå – lärde sig forskarna först några år senare. De menade då att de hade hittat "Askungens sko". Men för att förstå hur Askungen kommer in i berättelsen, behöver vi dyka djupare in i proteinernas värld och beskriva hur ett protein, som HLA, egentligen byggs upp.

En byggsats av aminosyror

Proteiner består av aminosyror som är sammankopplade i långa kedjor. Ett enda protein kan bestå av hundratals aminosyror. Aminosyror är som en legobyggsats med tjugo typer av bitar. Beroende på hur de tjugo olika typerna av aminosyror kombineras, bildas olika proteiner med olika funktioner i kroppen. De långa kedjorna veckar sig till något som nästan ser ut som ett trassligt garnnystan, det vi kallar för ett protein.

För att förstå hur vissa varianter av HLA DR4 och HLA DR1 liknade varandra, behövde Winchester och Gregersen få reda på i vilken ordning aminosyror sitter sammankopplade i de två långa kedjor som bygger dessa proteiner. Som tur är finns det en genväg till sådan kunskap; en väg som går via kroppens gener. En gen innehåller en instruktion, en kod, för hur aminosyror ska fogas samman till ett specifikt protein. Om en forskare läser den koden, vet de exakt hur proteinets aminosyrakedjor ser ut.

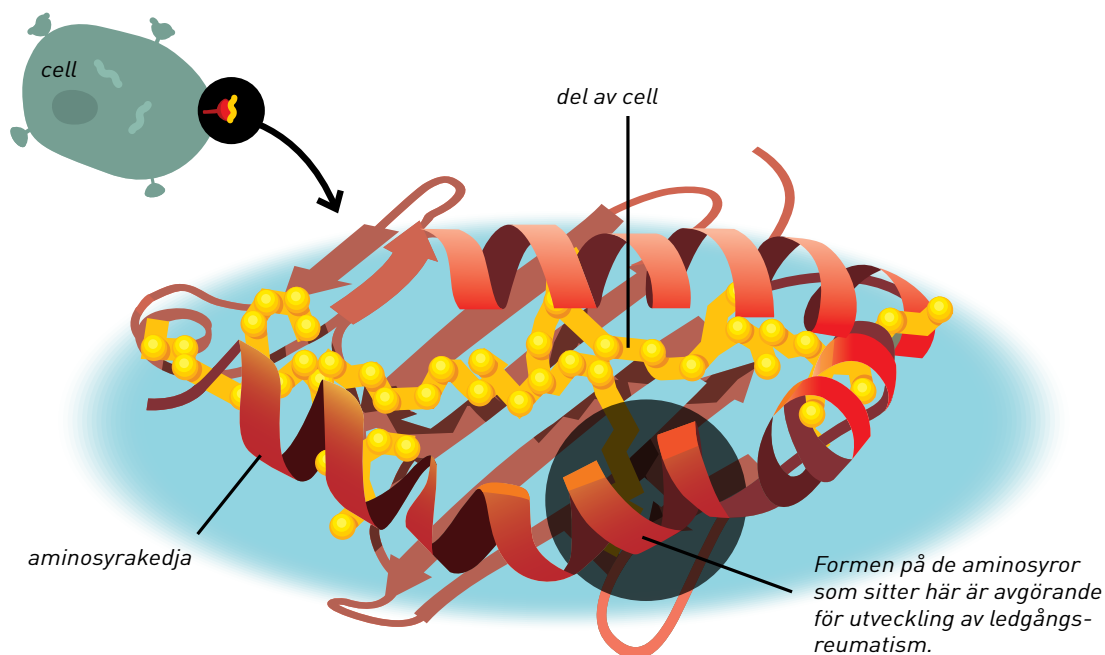
Idag kan maskiner läsa av samtliga gener hos en människa på några få dagar. På 1980-talet kunde det ta flera år att kartlägga en enda gen. Men för Winchester, Gregersen och deras medarbetare var det värt besväret. När de kunde jämföra olika HLA-varianter, började de ana vari skillnaden låg. Hos alla HLA-typer som ökar risken för ledgångsreumatism fanns viktiga likheter runt aminosyran i position nummer 70 i en av aminosyrakedjorna. Slutsats: denna del av proteinet måste alltså vara extra viktigt – det måste vara den gemensamma nämnaren.

Forskarna hittar Askungens sko – men hur ser foten ut?

Varför aminosyror runt position 70 i HLA-proteinet påverkar risken för ledgångsreumatism insåg Winchester och Gregersen ett år senare. Då fick de tillgång till en detaljerad tredimensionell bild, som andra forskare hade lyckats ta fram, som visade hur HLA-proteinets långa aminosyrakedjor veckar sig. På illustrationen nedan ser du hur det ser ut (figur 2). Kedjorna formar sig som ett platt golv som kantas av två långa spiraler. Tillsammans bildar strukturen en avlång ficka. Det är denna ficka som är HLA:s "hand". Olika delar av celler, bakterier eller virus fastnar i fickan och det patrullerande immunförsvaret läser hela tiden av vad som sitter där.

Vad Robert Winchester och Peter Gregersen insåg 1988 är att aminosyror i position 67–74 sitter i kanten på denna avlånga ficka. Dessa aminosyror är alltså avgörande för vilken form fickan får. Och det är här som Askungens sko kommer in. Vi har tidigare liknat HLA-proteinet vid en hand. Men eftersom fickans speciella form verkar viktig gör Robert Winchester och Peter Gregersen istället en liknelse vid Askungens sko. De citerar sagan och skriver:

"När han skyndade efter Askungen, hittade prinsen bara hennes glassko."



Figur 2. En illustration över hur HLA:s aminosyrakedjor veckar sig (röd). De bildar en ficka, som håller upp olika delar av cellen (gul) mot immunceller. Winchester och Gregersen upptäckte att formen på denna ficka är avgörande för risken att utveckla ledgångsreumatism. De aminosyror som sitter i den inringade delen är speciellt viktiga.

Askungens sko passar bara hennes fot, och sagans prins använde skon när han letade efter henne. På samma vis, menade forskarna, kunde de nu använda HLA-fickans speciella form för att söka den molekylära motsvarigheten till Askungens fot. Den molekyl som passar i fickformen, måste vara inblandad i utvecklingen av ledgångsreumatism. Winchester och Gregersen kallar den okända molekylen för "faktor X". Själva fickan och dess form kallas på forskarspråk "the shared epitope", vilket kan översättas till "den gemensamma formen" (en epitop är en specifik form som en antikropp känner igen).

Svenskt register ger viktig ledtråd

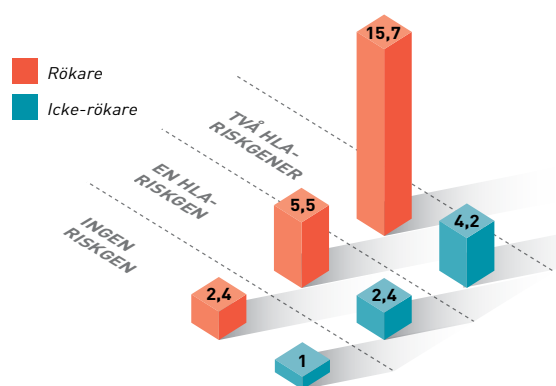
Det skulle dröja nästan tjugo år innan forskarna kom faktor X på spåren. Det är nu årets tredje Crafoordpristagare kommer in i bilden. Lars Klareskog och hans medarbetare var nyfikna på om det fanns någon koppling mellan HLA-riskgener och det då redan kända sambandet att rökning ökar risken för ledgångsreumatism. När de ville studera detta använde de sig av ett stort svenskt register där reumatologer sedan 1996 har samlat detaljerad information kring personer med ledgångsreumatism, både kring deras sjukdom och deras livsstil. Klareskog och hans medarbetare använde registerinformationen för att undersöka om rökning påverkar effekten av HLA-riskgener. Svaret blev entydigt: JA!

I studien från 2004 delade forskarna in reumatikerna i två undergrupper: de som har så kallad seropositiv ledgångsreumatism och de som har den seronegativa varianten. Det var i den seropositiva undergruppen som forskarna fann det intressanta samspelet mellan HLA-riskgener och rökning (figur 3). Personer som bara har en riskfaktor i bagaget, riskgener eller rökning, har en måttligt ökad risk (runt 2,5 gånger) att drabbas av ledgångsreumatism. Men om en person både bär på riskgener och röker blir situationen en helt annan. Rökare med en riskgen löper 5,5 gånger högre risk att drabbas av ledgångsreumatism. Rökare som har haft otur att arva riskgener från både mamma och pappa drabbas hela 15,7 gånger så ofta som icke-rökare utan riskgener.

Detta var en banbrytande studie. I en uppföljande undersökning hittade Klareskog och hans medarbetare dessutom ett annat intressant samband: kopplingen mellan HLA-riskgener och rökning blir ännu starkare om personen samtidigt har antikroppar mot så kallade citrullinerade proteiner i sitt blod.

Kan rökning forma Askungens fot?

Citrullinerade proteiner finns naturligt i kroppen och bildas när en viss aminosyra, arginin, modifieras kemiskt och bildar en annan aminosyra, citrullin. Andra forskare har upptäckt att vissa reumatiker har antikroppar mot just sådana proteiner i sin kropp. Vad Klareskog och hans forskargrupp gjorde var att koppla dessa antikroppar till HLA-riskgener och rökning. En rökare som har antikroppar mot citrullinerade proteiner i kroppen och samtidigt bär på en dubbel uppsättning HLA-riskgener löper en mer än 20 gånger högre risk att utveckla ledgångsreumatism.



Figur 3. När Lars Klareskog och hans medarbetare undersökte kopplingen mellan den gemensamma HLA-formen och rökning upptäckte de ett tydligt samband hos seropositiva patienter. Om en person bara rökte, eller bara hade en riskgen, blev riskökningen ganska liten. Men om personen både rökte och hade riskgener blev effekten betydligt större.

proteiner i lungorna och dessa passar perfekt i den gemensamma HLA-formen. När HLA-proteiner håller ut dessa citrullinerade proteiner mot immunceller som patrullerar i kroppen, reagerar de. Immunförsvaret börjar genom denna process känna igen citrullinerade proteiner som något kroppsfrämmande som ska stötas bort. Denna fas kan pågå länge. En person kan ha antikroppar mot citrullinerade proteiner i sitt blod under många år innan hon eller han får problem med lederna. Men sedan händer något. Av någon anledning – kanske på grund av någon skada – bildas citrullinerade proteiner även i lederna. Eftersom immunförsvaret känner igen dessa proteiner som något kroppsfrämmande, går det till attack. Sedan är hela det lednedbrytande maskineriet igång. Forskning visar att om Sverige vore rökfritt skulle vart femte fall av ledgångsreumatism förhindras.

Ledgångsreumatism kan alltså, i vissa fall, börja i lungorna. Men detta är ännu inte vetenskapligt bevisat. Det kan även finnas andra förklaringar till varför rökande personer med HLA-riskgener samtidigt har antikroppar mot citrullinerade proteiner i sitt blod. Forskarna har under senare tid dessutom hittat ännu en gen som är inblandad i denna form av reumatism och som kan ge nya nycklar till sjukdomen. Sista ordet kring Askungens sko är alltså ännu inte sagt. Men upptäckterna bakom 2013 års Crafoordpris har på ett avgörande vis bidragit till förståelsen av ledgångsreumatism. Årets Crafoordpristagare visar vilken kraft det kan finnas i forskning när en sjukdom kartläggs systematiskt.

Pristagarna har genomfört storskaliga studier för att finna intressanta samband, sedan har de studerat dessa samband in i minsta molekylära detalj. De har lagt en pusselbit till en annan och skapat en modell för hur den vanligaste formen av ledgångsreumatism kan utvecklas. Cirka 70 procent av alla ledgångsreumatiker lider av denna variant, som ofta har ett ganska aggressivt förlopp. Kunskapen om inflammationens negativa effekter har gjort att läkare nu sätter in behandling snabbare när en person diagnostiseras med ledgångsreumatism, inte minst om hon eller han bär på antikroppar mot citrul-

Klareskogs forskning visar dessutom att rökning ökar mängden citrullinerade proteiner i lungorna och ju mer en person har rökst, desto större är risken att utveckla antikroppar mot citrullinerade proteiner. Allt detta tyder på att immunsystemet hos majoriteten av patienter med ledgångsreumatism känner igen citrullinerade proteiner som något kroppsfrämmande. Det är alltså möjligt att dessa proteiner bär på hemligheten om Askungens fot; att de är den "faktor X" som passar in i den speciella fickform som vissa HLA bildar.

En hypotes som många forskare arbetar efter idag är att ledgångsreumatism kan utvecklas i två steg. Först leder rökningen till citrullinerade

linerade proteiner. Behandlingen hjälper många, men inte alla. Förhoppningsvis kan upptäckterna bakom 2013 års Crafoordpris bidra till än mer effektiva behandlingar, så att fler ledgångsreumatiker i framtiden kan slippa plågan av sin sjukdom.

Polyartrit är ett samlingsnamn för reumatiska sjukdomar där flera av kroppens leder är inflammerade.

Den vanligaste polyartriten är **ledgångsreumatism**, vars vetenskapliga namn är reumatoid artrit. Immunförsvaret identifierar kroppens egna leder som något främmande och bryter ned dem. Kvinnor drabbas mycket oftare av ledgångsreumatism än män.

Gikt är en form av 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, rygg-radsreumatism) ger också inflammerade leder. 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.

Juvenil artrit (eller barnreumatism) är samlingsnamn på flera olika typer av polyartrit som drabbar barn och ungdomar.

Stills sjukdom är en speciellt aggressiv form av juvenil artrit med feber, hudutslag och polyartrit.

LÄNKAR OCH LÄSTIPS

Mer information om årets pris finns på Kungl. Vetenskapsakademiens webbplats, <http://kva.se/crafoordpriset>, och på www.crafoordprize.se

Föreläsningar (video):

Gregersen, P. K. (2010) *Genetics*, www.youtube.com/watch?v=cEQdnJWE1Cg

Klareskog, L (2012) *Genes, life style and rheumatoid arthritis*, www.youtube.com/watch?v=b6JfG4YcasI

Webbplatser:

Om ledgångsreumatism

Svenska:

www.privatmedicin.se/medicinboken/rorelseorganens-sjukdomar/ledgangsreumatism/

www.eirasweden.se/Om_reumatism.htm

<https://reumatikerforbundet.org/reumatism/diagnoser/reumatoid-artrit-ra-ledgangsreumatism/>

Engelska:

http://www.medicinenet.com/rheumatoid_arthritis/article.htm

<http://www.medicalnewstoday.com/info/rheumatoid-arthritis/>

PRISTAGARE

PETER K. GREGERSEN

Amerikansk medborgare. Född 1950 (62 år). MD 1976 vid Columbia University, New York, NY, USA. Investigator vid The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA.

<http://www.feinsteininstitute.org/Feinstein/Laboratory+of+Genomics+and+Human+Genetics>

LARS KLARESKOG

Svensk medborgare. Född 1945 (67 år). MD 1974 vid Uppsala universitet. Professor vid Karolinska Institutet, Stockholm.

<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=5963&l=sv>

ROBERT J. WINCHESTER

Amerikansk medborgare. Född 1937 (75 år). MD 1963 vid Cornell University, Ithaca, NY, USA. Professor vid Columbia University, New York, NY, USA.

<http://www.rheumatologyatcolumbia.org/rwinchester.html>