

Forskningsartikel av Elsa Knöö, Värmdö Gymnasium, Naturvetenskapligt program inriktning forskning-journalistik, klass 17NAB, Stockholm. November 2019.

Ett biologiskt läkemedel – specialiserat just för dig

Genom historien har vi haft flera olika sätt att bota sjukdomar och hämma bakterier. Vi har använt oss av ritualer, smörjor, blodtappning, antibiotika och kemiska läkemedel. Men nu har tiden kommit för något nytt - biologiska läkemedel. Professor Sandra Kleinau på Uppsala universitet är en av de många forskare som forskar och arbetar med att ta fram det bästa biologiska läkemedlet och för Kleinau gäller det att hitta det bästa läkemedlet för just dig.

Det nya läkemedlet på marknaden idag är det *biologiska läkemedlet*. Det består av biologiska proteiner och molekyler som framställts i laboratorium. Det sker mycket forskning inom detta område och en av de framstående professorerna i Sverige är Sandra Kleinau. Tillsammans med ytterligare en professor, 3 medarbetare och flera masterstudenter forskar hon på Biomedicinskt centrum (BMC) vid Uppsala universitet. Kleinau och hennes medarbetare undersöker hur man bäst kan framställa biologiska läkemedel som är anpassade efter patienten.

Kleinau berättar hur viktig forskningen är för henne. Hon vill i och med sin forskning komma närmare en lösning, men även patienten. Hon vill att personen ska stå i fokus och att läkemedlet ska vara specialiserat för den enskilda patienten. Men forskningen och resan har varit lång och har utvecklats på vägen.

Sandra Kleinaus forskning började om *autoimmuna sjukdomar* och hur biologiska läkemedel kunde appliceras på dessa. Det som sker vid en autoimmun sjukdom är att kroppen attackerar kroppsegna celler istället för farliga virus.

I kroppen finns vita blodkroppar som är en del av vårt immunförsvar och bland dessa finns B-lymfocyter. B-lymfocyternas uppgift i kroppen är att producera antikroppar. De lokaliserar farliga substanser i kroppen (exempelvis virus), fästa sig vid den och slutligen sända ut signalsubstanser. Dessa signaler når så kallade *makrofager* som har i uppgift att ”äta upp” (*fagocytera*) och eliminera antikroppen och det farliga ämnet. Makrofagerna har Fc-receptorer som passar med antikroppens Fc-del. På så sätt kan makrofagen känna igen antikroppen och bryta ner ämnet.

Men vid en autoimmun sjukdom så blir B-cellerna (B-lymfocyterna) *autoreaktiva*. Det betyder att de reagerar på kroppsegna organ och vävnader, istället för på farliga och främmande substanser (exempelvis virus). I en frisk kropp finns B-celler som är svagt autoreaktiva och som har till uppgift att bilda naturliga antikroppar för att ”städa bort” proteiner eller cellrester i kroppen. Dessa antikroppar sänder ut vaga ”eat me” signaler till makrofagerna för att kroppen ska kunna göra sig av med exempelvis döda celler. Däremot, när B-celler blir starkt autoreaktiva producerar de antikroppar som fäster vid viktiga kroppsegna organ och sänder ut starka signaler till immunförsvaret. Ibland är dessa signaler så starka att de skapar inflammation och kan leda till sjukdom.

Sandra Kleinaus har under flera år forskat på hur man kan motverka detta. Hon har varit specialiserad på den vita blodkroppen B-lymfocyten och dess verkan i autoimmuna sjukdomar. Det biologiska läkemedel som används idag är en konstruerad antikropp som heter *Rituximab* eller *Mabthera*®. Dessa har i uppgift att fästa till proteinet CD20 som sitter i membranet på kroppens B-celler (de vita blodkropparna), men man har även förstått att de sitter i membranet på de autoreaktiva B-cellerna. Genom att tillsätta Mabther® till kroppen, exempelvis intravenöst, så fäster de konstruerade antikropparna sig vid CD20 på B-cellerna. Därefter agerar de som vilken normal antikropp som helst, skickar ut så kallade "eat me"-signaler till makrofagerna som kommer och oskadliggör B-cellen. På detta sätt kan man alltså oskadliggöra och eliminera autoreaktiva B-celler som attackerar kroppens egna celler med hjälp av laborativt framtagna antikroppar, ett biologiskt läkemedel.

En bieffekt av detta är att Mabthera® även fäster vid kroppens naturliga B-celler som *ska* fästa vis kroppens egna celler. Så skulle inte detta leda till att kroppens många B-celler dödas och kroppen får problem med immunförsvar mot virus och bakterier, produktion av naturliga antikroppar och avfall av döda celler? Sandra Kleinau förklarar att en B-cell kan finnas i tre olika stadier. En "omogen" B-cell, en "mogen" B-cell och en plasmacell. Protein CD20 finns endast i membranet på de "mogna" B-cellerna, vilket skrivs att de är *CD20⁺* eller *CD20-uttryckande*. Detta medför att Mabthera® endast reagerar med dessa mogna B-celler. Det gör att det finns "omogna" B-celler kvar i kroppen (som senare utvecklas till "mogna" B-celler) samt plasmaceller. Plasmaceller brukar ses som stadiet efter "mogna" B-celler. Det är långlivade plasmaceller som har förmågan att producera antikroppar mot olika infektioner som man blivit smittad eller vaccinerad mot, vilket gör att kroppen kan återanvända dessa plasmaceller för att bekämpa samma smittämne som man tidigare har mött.

Men det finns fler bieffekter. Exempelvis blir B-cellernas uppgift, att lokalisera och oskadliggöra farliga substanser i kroppen, tillfälligt försvagad. Detta medför att kroppen är extra känslig för annan sjukdom under behandlingstiden. Sådana läkemedel kallas *Immunosuppressivt läkemedel*, att medicinen försvagar immunförsvaret. Många befintliga botemedel som idag används har sådan bieffekt. Däremot brukar många patienter se förbi den ökade risken, eftersom läkemedlet hämmar den värre sjukdomen. Antikroppen Mabthera® används idag på flera olika sjukdomar, bland annat mot reumatoid artit (RA) och multipel skleros (MS).

En annan bieffekt är att den konstruerade antikroppen kan frambringa inflammation i kroppen. Detta har dock forskats på och man har hittat ett sätt att motverka bieffekten.

Det finns två typer av antikroppar. Om B-cellerna som producerar antikroppar är exakt likadana skapar de identiska antikroppar (det vill säga antikropparna fäster på exakt samma ställe på ett och samma ämne). Dessa kallas för *monoklonala antikroppar*. När flera olika typer av B-celler producerar antikroppar mot ett visst ämne fäster antikropparna på olika ställen på ämnet. Dessa kallas för *polyklonala antikroppar*. Om en antikropp blir monoklonal eller polyklonal avgörs hur och från vilka B-celler den har producerats.

Vid en infektionssjukdom produceras polyklonala antikroppar i kroppen, eftersom signalen från immunsystemet då blir starkare för att oskadliggöra smittämnet. Men detta kan i sin tur medföra sidoeffekter. Polyklonala antikroppar har lättare att fästa sig vid ämnen, vilket medför att de har lättare att hamna fel och fästa sig vid kroppens egna vävnader. Detta ger liknande konsekvenser som vid en autoreaktiv B-cell; det bildas en inflammation mot den

egna kroppen. De allra flesta antikroppsbaseade läkemedel som exempelvis Mabthera® är monoklonala antikroppar för att minimera risken för inflammation som sidoeffekt.

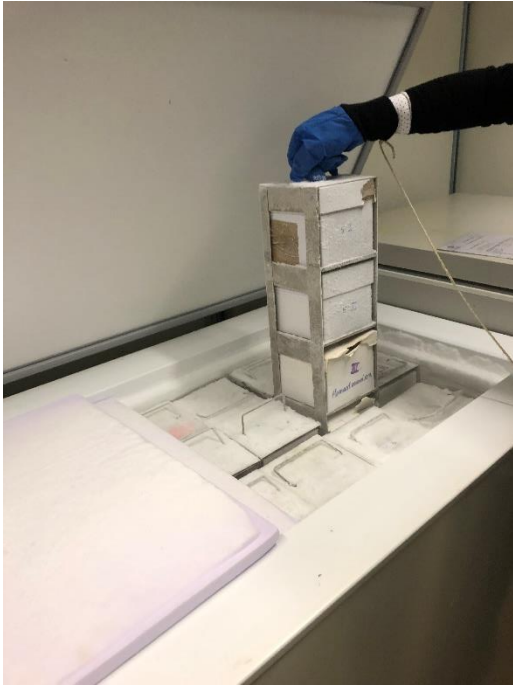
Mabthera® kan även appliceras på cancerpatienter. Vid cancer i immunförsvaret kan B-lymfocyter drabbas. En typ av B-cell cancer är B-cells lymfom. Kleinau förklarar att en gemensam faktor mellan B-celler och B-cells lymfom är att de båda är CD20-uttryckande. Detta resulterar i att B-cells lymfom kan behandlas med den konstruerade antikroppen Mabthera® för att hejda cancer!

Ett problem som uppstått är denna cancerterapi var att behandlingen inte passar alla patienter. Olika patienter har olika många Fc-receptorer på sina makrofager i blodet. Detta kan bero på bland annat kön och ålder. Det betyder alltså att makrofager har olika lätt att fästa till de konstruerade antikropparna. Kleinau har därför fortsatt att forska vidare på hur man kan specialisera antikroppsterapi till patienten.

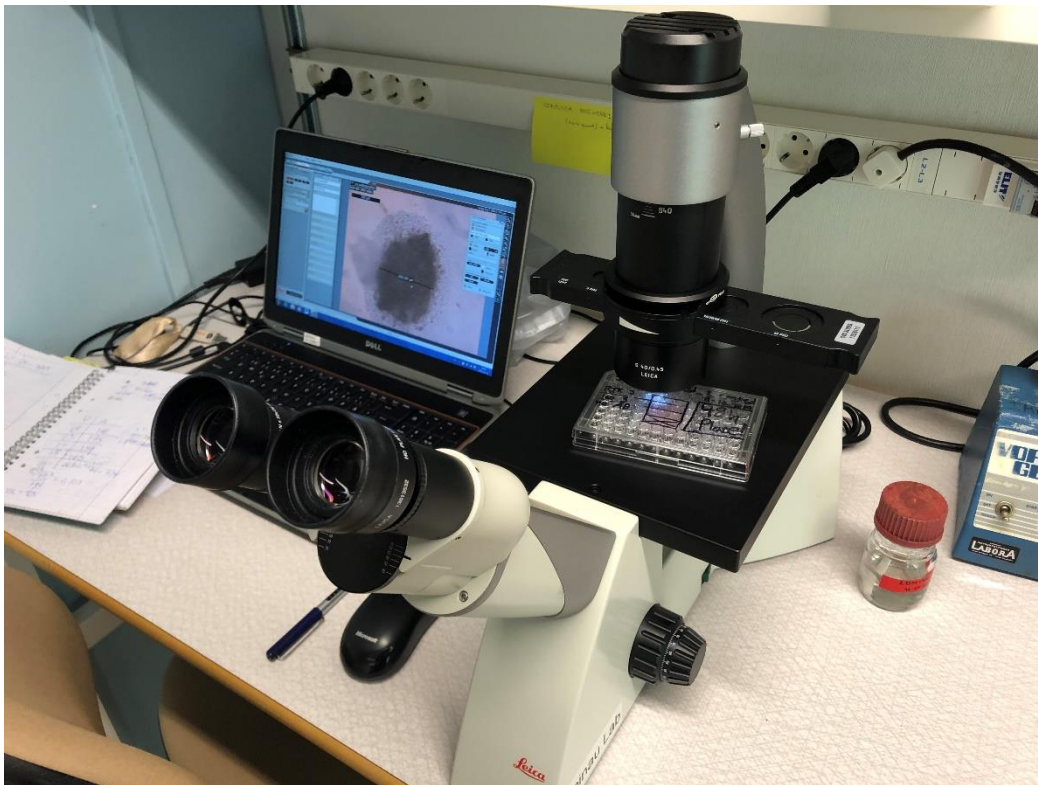
Av de lab-konstruerade antikropparna finns olika klasser av antikroppar som exempelvis IgG och IgM. Antikroppen IgG används i Mabthera® för både behandling av autoreaktiva B-celler och B-lymfom i autoimmuna sjukdomar respektive cancer. Kleinaus forskning testar hur olika varianter av IgG antikroppen (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4) kan agera själva, men också tillsammans, och ser vad som ger bäst behandlad effekt. Hennes forskarteam kollar specifikt på hur olika former av IgG, men även IgA, kan användas för att specialisera läkemedlet mot varje patient.

Tack vare bidrag från privata stiftelser, patientorganisationer och regeringens avsatta pengar för forskning kan Kleinaus forskning finansieras och fortsätta framåt. Teamet har jobbat parallellt med djurmodeller och blodprov från människor för att se vad som funkar var och varför. Forskningen använder sig även av *cellinjer*. Det är tumörceller från cancerpatienter som frysts in och kan odlas vidare i labb för undersökning. På detta sätt finns det alltid celler att testa på, utveckla och forska med.

I framtiden hoppas Sandra Kleinau att hennes forskning ska hjälpa patienter att få den bästa personliga behandlingen. Även om vi alla består av kött och blod så är vi olika och behöver läkemedel utifrån våra förutsättningar. Vi har tagit oss en lång väg från det att vi behandlade sjukdomar med ritualer och blodtappning. På den tiden var det behandlingen till så gott som alla sjukdomar. Därefter kom penicillin och vaccin. Då kunde vi behandla patienten efter sjukdomen. Idag tar vi fram det biologiska läkemedlet och kan inom snar framtid istället behandla sjukdomen efter patienten.



Frysbevarade cellinjer, Kleinaus laboratorium



Pågående forskning på odlade concertumörer, Kleinaus laboratorium