

Deepti vill *flytta fokus* från huden

Idag vet vi att den som har psoriasis löper större risk än andra att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar. **Men vi vet inte varför** det är så. Det vill forskaren Deepti Verma ändra på. Och svaret på frågan kan få konsekvenser för valet av behandling vid psoriasis.

Text & Foto KARL LINDBERG

I laboratoriet kan Deepti Verma aktivera och inhibera olika signalvägar i en cell för att se vilken roll de spelar för psoriasis.



Många patienter med psoriasis drabbas även av andra sjukdomar. En vanlig följsjukdom är hjärt- kärlsjukdom. De senaste två decennierna har dödligheten i hjärt- kärlsjukdomar i Sverige sjunkit drastiskt. Ändå är det fortfarande den vanligaste dödsorsaken i vårt land.

Denna samsjuklighet uppmärksammas inte tillräckligt i vården. Det innebär att en stor del av patienterna varken får diagnos eller behandling för sin samsjuklighet.

– Vi vet att patienter med psoriasis har en ökad risk för hjärt- kärlsjukdomar, säger Deepti. Men vi vet inte om den ökade risken beror på att psoriasis medför en pågående systemisk inflammation eller på att övervikt är vanligare hos patienter med psoriasis och att övervikten i sig kan medföra en systemisk inflammation. Vi vet alltså inte om psoriasis är en oberoende riskfaktor för utveckling av hjärt- kärlsjukdomar.

Ljusterapi har länge varit en vanlig behandlingsform vid psoriasis. Ljusbehandlingen gör att huden blir bättre. Men den har ingen effekt på samsjuklighet. Det har däremot de systemiska behandlingar som kommit de senaste decennierna.

– När man väljer behandling är det viktigt att även tänka på hur man kan minska den systemiska inflammationen, menar Deepti. Här spelar det också roll vilken genupsättning man har. En del patienter kan därför ha en kraftigare reaktion i immunsystemet som kan innebära en större risk för samsjuklighet. Om man lyckas identifiera en sån patientgrupp så kan man välja behandling utifrån det.

Hyperaktivt immunsystem

Deepti Verma arbetar som forskningsingenjör på Ingrid Asp Research Center vid Linköpings Universitet. Ifjol fick hon 200000 kronor från Psoriasisfonden för ett forskningsprojekt om systemiska immunsystemsmekanismer i psoriasis.

– Det jag gör i forskningsprojektet är att titta på den systemiska inflammationen i psoriasis som en riskfaktor för hjärt- kärlsjuk-

dom, berättar Deepti. Jag undersöker vilken roll ett felaktigt reglerat immunsystem spelar för inflammationen.

Vid autoimmuna sjukdomar som psoriasis är immunsystemet hyperaktivt även när det inte finns något yttre hot att bekämpa. Resultatet blir en inflammation som lever kvar i kroppen även under de perioder då utslagen på huden går tillbaka. Denna kroniska inflammation kan leda till en ökad risk för hjärt- kärlsjukdom.

– Både vården och forskningen har alltför länge fokuserat på huden, säger Deepti. Man har inte uppmärksammat att de här patienterna har en samsjuklighet som beror på systemisk inflammation. Denna patientgrupp har även ökad risk för bland annat fetma och metabolt syndrom, vilket leder till en ökad risk för hjärt- kärlsjukdom.

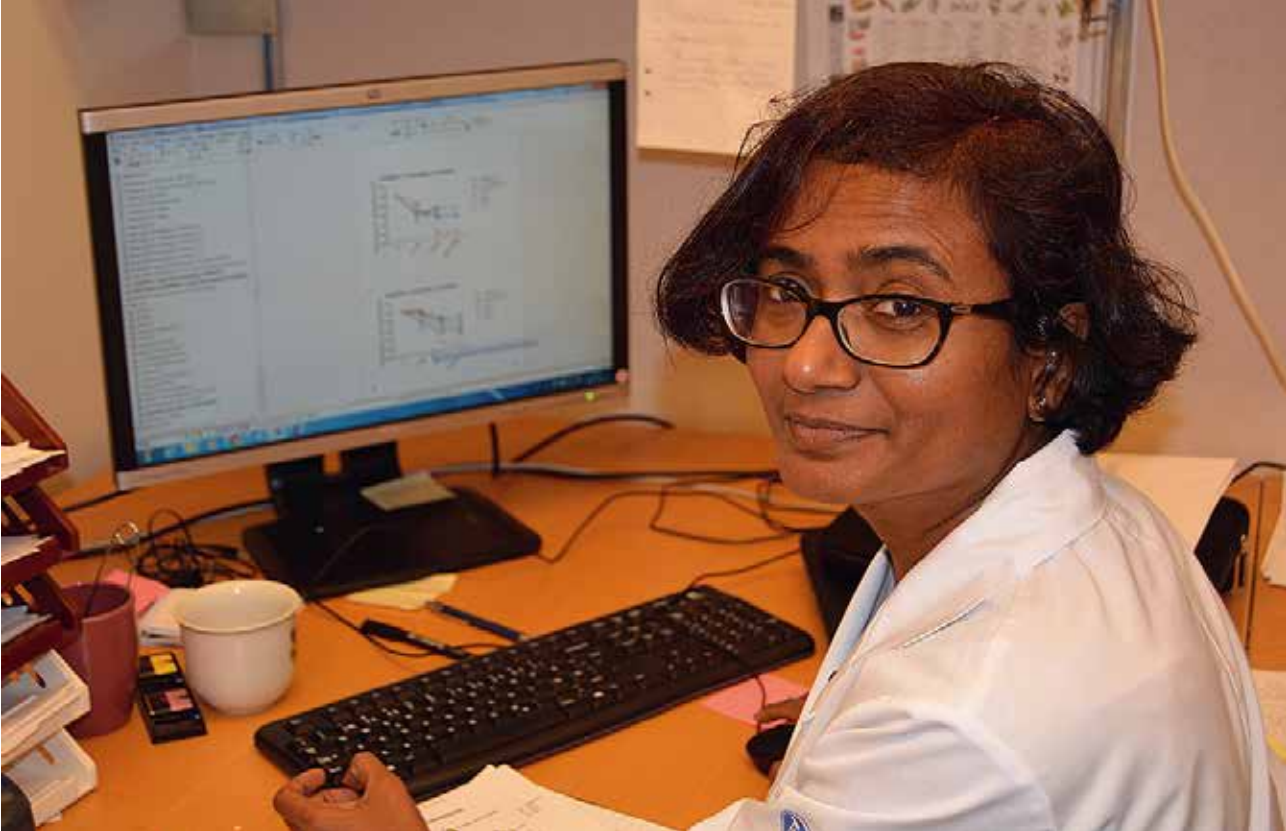
Det finns flera olika riskfaktorer för hjärt- kärlsjukdom. Hit hör högt blodtryck, typ 2-diabetes, blodfetsrubbnings och buk- fetma. Metabolt syndrom är när man har minst tre av dessa riskfaktorer.

Ifrågasätter paradigmet

Människokroppen har två olika system för att försvara sig mot angrepp: Det medfödda och det adaptiva immunförsvaret. Deepti Verma forskar på det medfödda immunförsvarets roll i psoriasis. Hittills har psoriasisforskningen mest intresserat sig för det adaptiva immunförsvaret.

– I forskningen om psoriasis finns det flera saker som man har trott väldigt starkt på, säger Deepti. Ett sådant paradigmet är att man har tänkt att det är en sjukdom som beror på hur det adaptiva immunsystemet agerar. Man har trott att det medfödda och det adaptiva immunsystemet var två helt separata system och att bara det medfödda har betydelse vid infektioner. Numera vet man att de är sammankopplade.

Övertygelsen om att det är en överaktivering av det adaptiva immunsystemet som orsakar psoriasis har lett till att forskningen koncentrerats till dess roll. Deepti menar att vi nu behöver intressera oss mer för det medfödda immunsystemets roll. En anled-



Deepti Verma undersöker sambandet mellan psoriasisutslagens utbredning, bmi och nivåerna av inflammatorisk och NOS2. På så sätt hoppas hon finna en markör för samsjuklighet.

ning till att hon tror att det medfödda och det adaptiva immunsystemet samarbetar är att de celler som ingår i de två systemen, monocytter i det medfödda och lymfocyter i det adaptiva, båda finns i blodet.

– Alla celler finns i blod, konstaterar Deepti. Det kanske inte är rätt att utgå från att en celltyp som är viktig i det medfödda immunsystemet inte har något att göra med en som har en nyckelfunktion i det adaptiva immunsystemet, när de båda finns i samma blod.

Det medfödda immunförsvaret svarar på hot med att producera cytokiner som rekryterar immunceller och sätter igång det adaptiva immunförsvaret. Deepti vill öka vår förståelse för hur de två delarna av immunförsvaret talar med varandra.

– Immunsystemet kommunicerar genom att utsöndra olika substanser, förklarar Deepti. En av dessa substanser är Interleukin τ beta. Det är en inflammatorisk slutprodukt som kommer från det medfödda immunsystemet. För bara några år sen insåg man att

Interleukin τ beta kan påverka det adaptiva immunförsvaret. Det är ett bevis på att det inte är två helt separata system.

Motsatt effekt

I sin forskning intresserar sig Deepti speciellt för den del av immunförsvaret som kallas inflammatorisk. Det är en samling proteiner som ska känna igen molekyler från skadade celler och skydda kroppen från dem. Ibland får de dock motsatt effekt och driver på en inflammation.

– Vi behöver lära oss mer om kopplingen mellan ett felaktigt reglerat immunsystem och omfattningen av systemisk inflammation vid psoriasis, menar Deepti. Det är därför jag studerar genetiska varianter i inflammatoriska gener och deras betydelse i det medfödda immunförsvaret.

Inflammatoriskproteinens funktion är att känna igen hot mot kroppen och som försvarsåtgärd sätta igång en inflammation. I en frisk person ska inte inflammatorisk ➔



bildas. Men i psoriasisceller är inflammasomet hyperaktivt.

– Inflammasomer ska inte vara igång hela tiden, förklarar Deepti. Men det är precis det vi ser i psoriasispatienters blod. Där finns det mer av inflammasomproteiner. Det leder till att kroppen bildar proinflammatoriska ämnen som Interleukin 1 beta och Caspase 1.

Naturligt val

Deepti doktorerade på Linköpings universitet med en avhandling om genetiska förändringar i inflammasom och dessas betydelse för kroniska inflammationer.

– Att fortsätta studera inflammasomer var ett naturligt val för mig, förklarar Deepti. Under mina doktorandstudier jobbade jag mycket nära vissa patienter. En del av dem fick väldigt stor nytta av forskningen vi sysslade med.

En av patienterna var en ung kille på drygt 20 år som hade omfattande problem till följd av en infektion han fått som åttaåring. Trots femton år av försök med olika läkemedel och till och med transplantationer hade läkarna inte lyckats hitta vare sig orsaken till hans problem eller lösningen på dem.

– På den tiden hade man precis upptäckt inflammasomerna, berättar Deepti. En läkare



»Både vården och forskningen har alltför länge fokuserat på huden.«

Deepti Verma är en av flera psoriasisforskare på Ingrid Asp Research Center vid Linköpings Universitet. En av kollegorna är Cecilia Bivik Eding.

vi arbetade med hade varit på en konferens och hört om upptäckten. Vi undersökte kil-lens dna och hittade en genförändring i hans inflammasom. Genförändringen gjorde att han hade för mycket produktion av Interleukin 1 beta.

Den upptäckten visade sig vara avgörande. Nu kunde läkarna sätta in behandling med Interleukin 1 beta-blockerare. Det gav en snabb effekt.

– Redan 24 timmar efter behandlingen kände han sig som en ny människa, minns Deepti. Han berättade för oss att det första han nu skulle göra var att köpa flygbiljetter och resa till USA.

I sitt forskningsprojekt har Deepti mätt inflammasomer i blodet. Hon har tittat på nio typer av blodceller för att förstå vilka signalvägar som är inblandade.

– Jag har utvecklat en metod där vi färgar in olika proteiner med antikroppar för att kunna undersöka vilka inflammasom som uttrycks i olika typer av blodceller, berättar Deepti. Med väldigt lite blod kan jag se vilken typ av celler det är och vilken inflammasom de uttrycker.

Deepti har använt metoden för att göra försök med blod både från psoriasispatienter och från friska personer. Fördelen med metoden är att forskarna kan få ut mycket information från en begränsad mängd patientmaterial.

– Vi har begränsat med blod från psoriasispatienter samtidigt som vi vill titta på många olika saker, konstaterar Deepti. Då måste vi använda det material vi har på bästa sätt. Blod från friska individer är lättare att få tag på. Personalen på Blodtappen här i Linköping hjälper oss genom att fråga blodgivare om de vill ge extra blod i forskningssyfte. Oftast går blodgivarna med på det. →

»Det mest värdefulla material vi forskare har är hudprover från psoriasispatienter.«

En fråga Deepti ställer sig är om psoriasis i sig bidrar till den systemiska inflammationen, oberoende av andra faktorer som metabolt syndrom. Till denna del av forskningen använder hon hudprover från patienter med psoriasis och från friska personer. Hon undersöker bland annat nivån av enzymet NOS₂ hos patienter före och efter att de inlett en behandling med biologiska läkemedel.

NOS₂ har i genetiska studier visat sig vara starkt kopplat till psoriasis. Det modulerar inflammationsområdens funktion och förekommer i högre utsträckning i psoriasis hud än i frisk hud. Deepti vill undersöka vilken roll inflammationsområden och NOS₂ spelar i den systemiska inflammation som är typisk för psoriasis. Det gör hon med hjälp av experiment på möss.

– Vi tar en mus som saknar NOS₂-genen och ser till att den får en psoriasisliknande hudinflammation genom att ge den en särskild kräm, förklarar Deepti. Sedan jämför vi resultatet med en mus som bara fått vaselin.

När Deepti och hennes kollegor arbetar med blod från patienter sker experimenten i rör. Genom att arbeta med möss kan de se vad som händer med cellerna på plats i huden och studera samspelet mellan olika substanser i kroppen. På så sätt kan de formulera en hypotes om hur sambanden ser ut.

– Det mest värdefulla material vi forskare har är hudprover från psoriasispatienter, berättar Deepti. Det materialet sparar vi till

ett senare skede i forskningen när vi ska bekräfta våra hypoteser. Utan hudproverna har vi bara hypoteser om vad som faktiskt sker i psoriasis hud.

Möjliga markörer

Deepti vill även undersöka möjliga biomarkörer för inflammation och hjärt- kärlsjukdomar som kan göra det lättare att upptäcka sjukdom, avgöra dess svårighetsgrad och se hur väl den svarar på behandling. Förhoppningen är att nya markörer också ska öka förståelsen av sambandet mellan psoriasis och dess följsjukdomar.

– En bra markör kan påvisa samsjuklighet, säger Deepti. Vid sjukdom utsöndras olika ämnen i blodet och en bra markör är den som mest korrelerar till sjukdomen. Både inflammationsområden och NOS₂ är möjliga markörer.

Om fördelen med systemiska behandlingar är att de inte bara behandlar huden, så är nackdelen att de innebär ett stort ingrepp i kroppens immunförsvar. Därför är det viktigt att fortsätta forska för att kunna utveckla nya systemiska behandlingar som är mer målinriktade.

– Vi har alla olika uppsättning av gener, förklarar Deepti. En del av oss reagerar väldigt kraftigt på en sak, medan andra inte gör det. En viss patientgrupp, som har en viss genförändring i inflammationsområden, reagerar kraftigare. Man måste känna till de kritiska signalvägarna för att veta vilka målproteiner vi kan försöka inhibera. Om man vet vilken signalväg man ska ha som mål med behandlingen så har man möjlighet att minska den systemiska effekten. ■