



# Forskarna som *blickar* mot framtiden

*Psoriasis*tidningen samlade **tre psoriasisforskare** en förmiddag i oktober för att diskutera forskningens villkor, utvecklingen av psoriasisbehandlingar och visioner för framtiden. Det här är resultatet av samtalet med Chris Anderson, Charlotta Enerbäck och Deepti Verma.

*Text* JON ANDERSSON *Foto* PETER HOLGERSSON

**V**ad händer inom psoriasisforskningen just nu, hur har forskningen utvecklats genom åren och vad är de stora utmaningarna framöver? Det var några av de frågor som Chris Anderson, professor emeritus i dermatologi, Charlotta Enerbäck professor i dermatologi och Deepti Verma psoriasisforskare diskuterade när *Psoriasis*tidningen samlade de tre forskarna på Ingrid Asp Psoriasis Research Center i oktober.

### *Hur såg forskningsläget ut kring psoriasis när ni började forska?*

**Chris Anderson:** Anledningen till att jag hamnade på eksemclinjen var att man då tyckte att det var väldigt mycket som var gjort på psoriasis. Men det var baserat på gamla, dåliga och minimala förväntningar.

### *När var det?*

**Chris Anderson:** Det var 1979–1980. Då trodde man att man kunde ganska mycket om psoriasis och man uppfattade inte att det fanns en hel värld av saker man skulle upptäcka. Och så småningom kom den här revolutionen om att immunsystemet och lymfocyterna (en sorts vita blodkroppar som ingår i immunsystemet) är väldigt centralt för psoriasis.

**Charlotta Enerbäck:** Man trodde felet satt i hudcellerna för att sjukdomen sitter i huden. Men sen förstod man att i stället för att vara hudcellsdrivet så måste det här drivas från immunsystemet och att det är en immunologisk sjukdom. Nu har man fortsatt på den här linjen och använder immunsänkande läkemedel som är mycket precisa. Det är ungefär 20 år sedan nu. Det började då när man insåg att det var en immundriven sjukdom och då började man studera immunsystemet.

### *Var befann du dig då i din karriär Charlotta?*

**Charlotta Enerbäck:** Jag var på hudkliniken i Göteborg och så hörde jag om de nya läkemedlen och att de revolutionerade på reumatologen. Men man kände en oro inför de här läkemedlen. Man tänkte att de skulle ha många biverkningar, att om man slår ut immunsystemet så

skulle det inte vara bra och att det skulle göra att patienterna får jättemycket infektioner. Men så har det inte blivit. Tittar man i stora grupper så är det få som drabbats på det sättet.

### *Så då tyckte man inte bara att det var bra utan det var mycket en oro också?*

**Chris Anderson:** Ja då associerade vi nog de här nya läkemedlen med att vi utsatte patienterna för en risk som de tidigare hade överlevt i alla år.

**Charlotta Enerbäck:** Ja, precis. Dessutom ansåg vi ju att våra patienter var friska. De hade ju hudproblem, men i övrigt fick vi lära oss av våra handledare att de var friska. Att det var den friska personens sjukdom. Det där inpräntades i oss när vi studerade. Och man trodde det. Nu när man vet att patienterna har ökat risk för fetma och hjärt-kärlsjukdom så ser man ju det hela tiden. Nu inser man att vi behöver behandla systemiskt. Även om behandlingen har en risk.

**Chris Anderson:** Vi hade ju ett annat problem också och det var kostnad. Det var många dermatologer som inte tyckte att deras psoriasispatienter skulle ta ett så dyrt läkemedel. Att deras klinikbudget skulle gå åt skogen om de gjorde det. Det var ett betydande moment i diskussionen. Vad det kostar. Man var tvungen att diskutera varje patient som skulle börja på ett sådant här läkemedel på kliniknivå. Man hade en oerhörd tröskel att övervinna. ➔



# »Individualiserad medicin är framtiden. Det känns som att det är målet med forskningen.«

– DEEPTI VERMA

**Charlotta Enerbäck:** I takt med att det kom flera uppföljningsstudier så blev vi mer säkra på att det här fungerar. Sen gjorde man mycket studier kring de här läkemedlen på patienter inom reumatologin. Där vågade man för där hade man så enormt mycket mer att vinna om de här läkemedlen fungerade, eftersom lederna destrueras (förstörs) vid reumatoid artrit (RA).

**Chris Anderson:** Reumatologerna var tidigt ute. Det tog oss dermatologer längre tid att känna oss bekväma. Vi lärde oss ganska sent att det här med kostnader för läkemedel måste plockas bort från vardagen och bestämmas högre upp.

**Charlotta Enerbäck:** Ja, för klinikerna blev det samma kostnad som för en halv sjukskötersketjänst.

*Det skulle alltså inte vara upp till kliniken att bestämma?*

**Chris Anderson:** Det skulle inte vara upp till kliniken att inte bestämma. Det var en halv tjänst. Så skarpt var det.

*Vad säger du Deepti som har forskat just kring samsjuklighet?*

**Deepti Verma:** Jag håller med Chris och Charlotta om att man länge trott att psoriasis är en hudsjukdom. Det som jag forskat på är ju det medfödda immunförsvaret och kopplingen mellan psoriasis och hjärt-kärlsjukdomar. Nu vet vi att psoriasispatienterna har högre risk att bli sjuka i hjärt-kärlsjukdomar.

*Vet vad man vad som är bönan eller ägget. Om det är psoriasis som gör det eller tvärt om?*

**Deepti Verma:** Det är det som vi jobbar med. Vi har sett att även patienter som har lägre svårighetsgrad och lägre PASI (som mäter svårighetsgraden av psoriasis hos patienterna) har en pågående systeminflammation som man inte kunnat visa tidigare. *En inflammation som påverkar flera organ i kroppen, reds anm.*

*Vad innebär det att man har en pågående systeminflammation?*


**Deepti Verma:** Det kan ha konsekvenser för till exempel valet av behandlingsmetod.

*Kan man säga att om man har en pågående systeminflammation så är risken större att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar?*

**Deepti Verma:** Ja, absolut.

**Chris Anderson:** Det kan man vidga till många sjukdomar. Det är inte bra för kroppen att gå med en ständig kronisk inflammation. Även om den är relativt låggradig. Det är en kunskap som man lärt sig först ganska sent.

**Charlotta Enerbäck:** Det finns ju många inflammationssjukdomar som har en del gemensamt. Psoriasis, inflammatorisk tarmsjukdom och RA (ledgångsreumatism) de drivs ju från en viss typ av immuncell som kallas för TH17. Så därför hoppas vi att Deeptis studier inte bara ska kunna säga något om psoriasis utan att vi också gör en sorts modell för andra sjukdomar. I bästa fall säger det något om →



Deepti Verma forskar om kopplingen mellan hjärt-kärlsjukdomar och psoriasis.



Det har hänt mycket inom psoriasisforskningen sedan Chris Anderson började forska.

TH17-inflammation och hjärt-kärlrisk. En förhoppning är att det kan ha vidare betydelse än bara strikt för psoriasispatienter. Vi tittar ju lite på vad man gör inom RA, SLE (Systemisk lupus erythematosus) och MS (Multipel skleros) för att tänka hur man skulle kunna gå vidare.

*Vi befinner oss här på Ingrid Asp Psoriasis Research Center och Linköpings universitet. Vad har den här platsen betytt för er och för psoriasisforskningen i Sverige?*

**Charlotta Enerbäck:** Hon gav ju den här generösa donationen på tio miljoner och jag rekryterades hit eftersom jag har en bakgrund inom psoriasisforskningen (Ingrid Asp gjorde en donation till universitet på tio miljoner för att starta upp ett forskningscenter om psoriasis. Se faktaruta för mer information). Jag hade då ingen riktig plattform ännu. Jag hade forskat om lite olika saker. Jag hade jobbat med bröstcancer och med melanom (hudcancer). Men min avhandling handlade om

psoriasis. Jag sökte och det visade sig att man ville försöka rekrytera någon hit. Det var en unik möjlighet att få starta på det här sättet. Jag kom hit och hade med mig en doktorand och vi fick starta upp verksamheten. Deepti kom några år senare. Det här var 2009. Jag började bygga upp det, men nu bygger vi ju det här vidare tillsammans utifrån de olika spår vi har. Eftersom vi har expanderat så är det ju flera projekt.

**Chris Anderson:** Det är en jättebra illustration av den tid det tar. Forskning är ett idogt arbete som behöver stöd. Det är ett jättebra exempel över den långsiktighet som behövs och ändå är tio år inte så lång tid. Jag kommer ihåg diskussionen, hur det gick till och den mystiska kopplingen mellan universitetet och en donation.

**Charlotta Enerbäck:** Som var hemlig från början. Hon var hemlig länge. Sen var Ingrid inte hemlig längre. Jag föreslog att vi kunde ha en

# »Det är **inte bra för kroppen** att gå med en ständig kronisk inflammation. Även om den är relativt låggradig.«

— CHRIS ANDERSON

invigning 2012 och då gick Ingrid med på det. Då hängde vi ett rött band tvärs över labbet som hon fick klippa.

## *Deepti när kom du hit?*

**Deepti Verma:** Jag har doktorerat vid Linköpings universitet, i labbet bredvid. Fokuset var genetik men det handlade om proteiner som var inblandade i systeminflammation. Jag doktorerade och åkte sen till San Diego och gjorde en postdoc 2011. Men jag och Charlotta hade kontakt under den här tiden. Sen efter att jag kom tillbaka från San Diego jobbade jag med annat här i huset i två år och sen kom jag till Charlottas grupp 2015 eller 2016 tror jag. För fem år sen.

## *Hur kom det sig att du kom hit?*

**Deepti Verma:** Det var ganska mycket i linje med det jag gjort tidigare. Vi hade kontakt med varandra och Charlotta tyckte det var väldigt intressant med systeminflammation och psoriasis.

## *Är det unikt att kunna ha en sådan här liten forskningsavdelning?*

**Charlotta Enerbäck:** Det unika är väl hur vi startade med den här donationen. Att man fick möjlighet till en sådan uppstart. Nu jobbar vi ju som en vanlig forskargrupp och finansierar oss själva genom att vi söker anslag. Och där är vi ju väldigt tacksamma för det stöd vi får från Psoriasisförbundet. Det har betydelse enormt.

## *Hur ser ert samarbete ut. Kan ni berätta lite?*

**Charlotta Enerbäck:** Vi har ju lite olika kompetensområden. Jag har ju fokuserat mer på

det hudmässiga. Där jobbar jag med Cecilia Bivik (forskningsingenjör på centret). Vi odlar hudceller och vi ställer oss frågan vad som händer i huden vid psoriasis. Vi har sett sen länge att det finns fria syreradikaler (molekyler i kroppen som kan ge negativa hälsoeffekter genom att celler skadas) i huden.

Vad vi gjort under de senaste åren är att vi fått möjlighet att pröva en behandling som angriper cellens möjlighet att skydda sig från de här fria syreradikalerna. Det handlar om att angripa de celler som delar sig mycket. För att undersöka det har vi satt upp en djurmodell. Den går ut på att vi stryker en salva på mushuden som driver igång en psoriasisliknande inflammation. Sen har vi injicerat ett läkemedel i musen och då har inflammationen läkt ut.

Det handlar om en liten molekyl som man kan lösa i fett. Målet är att få fram en lokalbehandling, en salva. ➔



Charlotta Enerbäck, forskningsledare på Ingrid Asp Psoriasis Research Center.

Bland psoriasispatienter så är 80 procent hänvisade till lokalbehandling och 20 procent får systembehandling. Det har inte kommit någon ny salva på väldigt länge. Sedan D-vitaminsalvan kom för jättelängesen har ingenting hänt i princip. Så tanken är att vi behöver fler salvor. Psoriasis huden innehåller en skadad barriär och det gör att det är mycket lättare att smörja på något som tar sig in. Samtidigt får det inte vara en för fet salva. Så det är det vi jobbar med nu.

Vi har ett annat projekt också som ska mynna ut i en salva. Det handlar om NOS<sub>2</sub>, en gen som är genetiskt kopplad till psoriasis. Vi har gjort en studie där vi försöker ta reda på vad den här genen gör i huden. Vad det kokar ner till och vad vi vill hävda i det här arbetet är att om man höjer NOS<sub>2</sub>-koncentrationen i form av en salva då får vi cellerna att lugna ner sig och minska sin celledeling. Det har vi en hel del experiment som visar.



Deepti Verma i labbet.

**Chris Anderson:** Bland det första man hittar på nitric oxide (NO), som påverkas av NOS<sub>2</sub>, när man söker på det på nätet är att det är ett ämne som påverkar kärl som gör att huden blir röd i olika situationer. Det är jätteintressant att det har visat sig att den kan påverka mycket mer än bara rodnaden. Hudrodnaden kan vara en modell för att studera olika interventioner i andra sammanhang. Det kan till exempel vara så att NO-aktivitet hämmas med behandling. Det ökar möjligheten att hitta ett sätt att studera vad som händer, inte bara hos möss utan även hos människor. Det öppnar upp för den stora frågan. Nämligen, hur gör vi för att bäst behandla psoriasis?

**Charlotta Enerbäck:** Sen finns det den intressanta kopplingen till hjärt-kärlrisk också. Där man ser hur man kan koppla det till huden och se om kärlen betar sig annorlunda hos psoriasispatienter jämfört med kontroller (kontrollgrupper). Man har tidigare visat att det finns förändringar i de stora kärlen vid psoriasis, så om man kan se skillnader även i mikrokärlen är det jätteintressant.

**Chris Anderson:** Nästa fråga är om vi kan ställa frågan om den här psoriasispatienten har en ökad risk för kardiovaskulär åkomma (hjärt-kärlsjukdom) och om detta kan bli bättre efter ett par år med behandling. Då kan vi slå två flugor i en smäll. Folk har ju redan sagt att psoriasis är associerat till samsjuklighet och det köper vi. Men varför? Det här skulle kunna förklara varför.

**Charlotta Enerbäck:** Men också att man kan visa det. Vi vet att det finns en hjärt-kärlrisk men vi kan inte visa det med något blodprov. Men om vi kan visa med Deeptis studier att man kan testa blodet för att se om det finns en risk så vore det en vinst. Det är också intressant att se att när det gäller patienter med TNF-alfahämmare (läkemedel som hämmar verkningarna av proteinet tumörnekrosfaktor alfa) så försvann reaktiviteten (retbarheten). Det vill säga, cellerna var lättstimulerade och gav större respons när vi stimulerade dem.

»Nu inser man att vi behöver **behandla systemiskt**. Även om behandlingen har en risk.«

— CHARLOTTA ENERBÄCK



Så såg det inte ut för metotrexatpatienter. Då kvarstod reaktiviteten (dessa nya rön publicerades tidigare i år i en artikel i den vetenskapliga tidskriften *Journal of Investigative Dermatology*, som Charlotta Enerbäck och Deepti Verma skrivit tillsammans med kollegor på Ingrid Asp Psoriasis Research Center).

**Deepti Verma:** Precis. Jag hade blod från patienter med olika behandlingar och även obehandlade patienter. Och vi såg att patienter som behandlades med anti-TNF (TNF-alfahämmare) inte hade reaktivitet när man försökte trigga cellerna med hjälp av bakterieprodukter. Men de som var behandlade med metotrexat och de som var obehandlade hade förhöjd reaktivitet i blodcellerna.

**Betyder det att inflammationen var större hos dem som inte fick biologiska läkemedel?**

**Deepti Verma:** Ja. Att de har en pågående

inflammation och är så väldigt lätttriggade så att om de får stimulans utifrån så kan de få en väldigt kraftig reaktion som en frisk människa eller någon som behandlas med anti-TNF inte får. Ett hyperaktivt immunsystem skulle man kunna säga.

**Men borde inte fler få anti-TNF då?**

**Charlotta Enerbäck:** Det krävs fler studier för att visa om TNF-hämmare är bättre på att behandla den systemiska inflammationen. Men jag vill inte att de som behandlas med metotrexat ska tro att de inte har en bra behandling. För det har de. Det här syftar ju lite till att förstå mekanismen.

**Men när är metotrexat bra och när är det bra med anti-TNF?**

**Charlotta Enerbäck:** Jag tror att vi ska vänta och se vad Deepti kommer fram till i de här nya studierna. →



*Ni forskar dels kring vad biologiska läkemedel kan göra och vad metotrexat kan göra. Nu är den här salvan på väg. Hur får man ihop det här?*

**Charlotta Enerbäck:** Det är de två viktiga frågorna tycker vi, dels att hitta den lämpligaste behandlingen för den systemiska inflammationen och dels att kunna erbjuda patienter med mild sjukdom fler behandlingsalternativ i form av salvor.

*Måste man grotta ner sig om man är forskare i psoriasis?*

**Charlotta Enerbäck:** Ja. Det måste man. Man måste gilla det, att vara så där lite grottig. Många bidragsgivare tycker det är bra att man håller en rak linje under lång tid. Att hoppa på grejer och drivas av det som för ögonblicket är mest intressant får man ibland avstå från.


**Chris Anderson:** Grotta ner sig det tycker jag att man alltid måste göra. Men du kan göra det med framgång eller utan framgång. Det hänger på om det du gör passar för en vetenskaplig tidskrift. Allt handlar om att grotta ner dig. Men du kan grotta ner dig utan att komma någon vart också.

*Men man måste veta lite vad de som bestämmer om forskningsmedel är ute efter?*

**Chris Anderson:** Du måste kunna skriva tillräckligt väl att du övertygar relativt kunniga personer i en forskningsnämnd att det här är en bra idé och att du har förutsättningar för att göra det. Att du har ett bra track-record (meritlista). Det finns en kedja med saker som måste hända. Att skriva en bra ansökan är väldigt centralt. Att vara fokuserad är väldigt centralt. Dels för att få ansökan beviljad, dels för att komma någon vart.

*Du är ju en av dem som bedömer vilka som ska få medel från Psoriasisfonden till exempel så du vet väl lite hur man gör när man beviljar medel?*

**Chris Anderson:** Ja. Men alla som sitter och gör bedömningar av ansökningar har

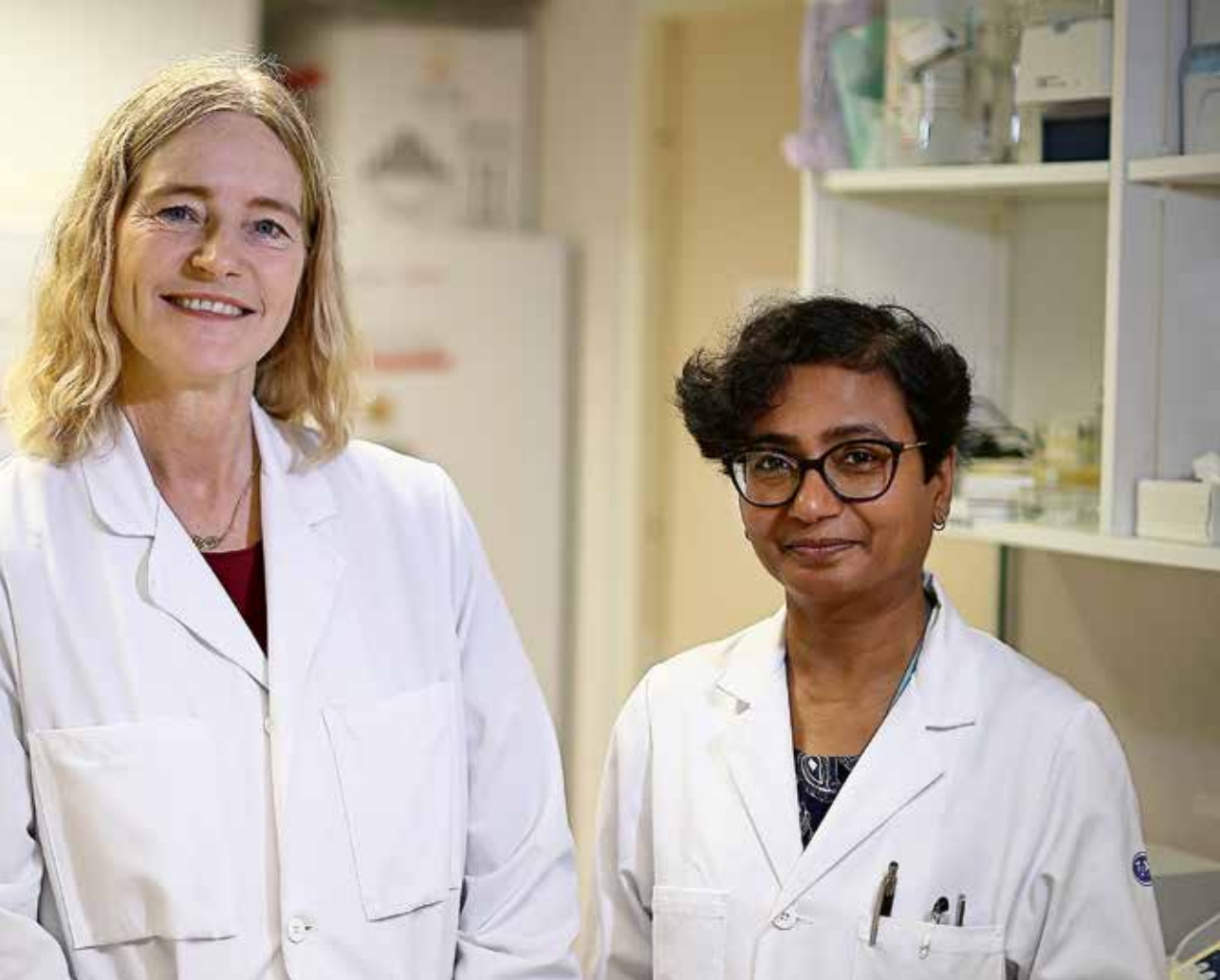


Charlotta Enerbäck startade upp verksamheten på Ingrid Asp Psoriasis Research Center 2009. Deepti Verma har varit där i cirka fem år.

samma problem. Det är att du väldigt snabbt hamnar i ett område där du inte har djup kunskap. Då måste du förlita dig på systemkunskap och lite allmän associationsförmåga för att känna igen om det är en crazy idea. Vi vill ha "good crazy" och inte "bad crazy". Man kan inte vara expert på allt. Sen tillsätter man en forskningsnämnd med olika förmågor så att folk är bra på olika saker.

*Om vi skulle avsluta lite med att titta framåt. Vad tror ni har skett både inom er forskning och psoriasisforskningen i stort om 20 år?*

**Charlotta Enerbäck:** Jag hoppas att det finns fler lokalbehandlingsmedel. För det tycker jag behövs. Man ska inte behöva ta risken att ta en



injektion med immunsänkande läkemedel om man bara har enstaka fläckar. Men fläckarna kan sitta så illa till att man inte vill ha kjol på sommaren och så vidare. Så ett par salvor skulle behövas. Och om jag kan bidra med det så vore det ju fantastiskt.

**Deepti Verma:** Sen är det ju hur vi ska förstå systeminflammation. Det är det jag tänker.

**Charlotta Enerbäck:** Som kliniker skulle jag önska att man kunde titta på markörer för risk för hjärt-kärlsjukdom. Tänk om man kunde få en markör som kan mäta om man riskerar att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Då skulle man kunna se om en patient riskerar detta och då skulle man kunna gå in med till exempel systembehandling tidigare.

*Vilka förbättringar tror ni har skett för medlemmarna i Psoriasisförbundet om 20 år?*

**Chris Anderson:** Att de inte bara kommer att få besked att de har psoriasis utan också vilken typ av psoriasis de har och vilken typ av behandling som är bra för just den sortens psoriasis. Det är individualiserad medicin, så att säga.

**Charlotta Enerbäck:** Det är viktigt att man preciserar diagnos och har mer vassa läkemedel som är smalare och ger mindre biverkningar.

**Deepti Verma:** Jag håller med om att individualiserad medicin är framtiden. Det känns som att det är målet med forskningen, att →

## FAKTA

hitta rätt markörer och ge rätt medicin. Om vi hittar rätt markörer för att mäta patientblod så kan vi ha användning för det i valet av medicin.

**Chris Anderson:** AIDS-patienter dog förut. Sen upptäckte man hur man kunde undvika att de dör. Men de är inte botade. Man får kanske tänka sig att vissa typer av psoriasis inte blir botade men att de blir kontrollerade. Medan andra typer av psoriasis kanske behandlas ut.

*Kan man tänkas sig att psoriasis inte kommer att vara kronisk i framtiden? Det har ju pratats om att det skulle kunna gå att utveckla någon sorts vaccin. Vad säger ni om det?*

**Charlotta Enerbäck:** Det finns ju en sorts förhoppning om att det ska gå om man går in med en kraftig behandling tidigare. Men det är ingen som vet om det fungerar än. Men det är spännande. ■

**Ingrid Asp Psoriasis Research Center**

En generös donation till Linköpings universitet har gjort det möjligt att bilda Stiftelsen för forskning inom psoriasis och eksem och stärka, bredda och fördjupa forskningen om folksjukdomen psoriasis. Som ett resultat av detta invigdes Ingrid Asp Psoriasis Research Center våren 2012.

[www.liu.se/fundraising](http://www.liu.se/fundraising) Linköpings universitet

**CHARLOTTA ENERBÄCK**

**TITEL:** Professor i dermatologi och forskningsledare på Ingrid Asp Psoriasis Research Center vid Linköpings universitet.

**FORSKNINGSOMRÅDE:**

Forskar bland annat om utveckling av nya mediciner och hur våra gener påverkar utvecklingen av psoriasis.

**CHRIS ANDERSON**

**TITEL:** Professor emeritus i dermatologi vid Linköpings universitet

**FORSKNINGSOMRÅDE:**

Har forskat kring frågeställningar om hudbarriär, hudreaktivitet och psoriasis. Är med och bedömer vilka som ska få forskningsmedel från Psoriasisförbundets forskningsfonder.

**DEEPTI VERMA**

**TITEL:** Psoriasisforskare på Ingrid Asp Psoriasis Research Center vid Linköpings universitet.

**FORSKNINGSOMRÅDE:**

Forskar om kopplingen mellan hjärt-kärlsjukdomar och psoriasis.

**INGRID ASP PSORIASIS RESEARCH CENTER**

Centret startades 2009 efter en donation på tio miljoner från privatpersonen Ingrid Asp. Centret är knutet till Linköpings universitet och arbetet leds av Charlotta Enerbäck, professor i dermatologi. Centret är i dag helt självfinansierat och man bedriver psoriasisforskning inom en mängd olika områden.

